

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olimestra, 10 mg, tabletki powlekane

Olimestra, 20 mg, tabletki powlekane

Olimestra, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*).

Substancja pomocnicza:

10 mg: jedna tabletki zawiera 54,63 mg laktozy.

20 mg: jedna tabletki zawiera 109,25 mg laktozy.

40 mg: jedna tabletki zawiera 218,50 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

10 mg, 20 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane.

40 mg: białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie jest wystarczająca do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć, maksymalnie do 40 mg na dobę lub można rozważyć dołączenie hydrochlorotiazydu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe olmesartanu medoksomilu uwidacznia się w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Maksymalny efekt obserwuje się po około 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy zawsze mieć to na uwadze, rozważając zmianę dawki u pacjenta.

Dla ułatwienia pacjentowi przestrzegania dawkowania, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Olimestra o tej samej porze każdego dnia, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków, np. w czasie śniadania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz zalecenia dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek). Jeśli konieczne jest zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg na dobę, należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenia ze stosowaniem większych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20-60 ml/min) maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min; patrz punkt 4.4 i 5.2) ze względu na ograniczone doświadczenia stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 20 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe, zaleca się uważne kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi i czynności nerek. Ze względu na brak doświadczeń, nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych nie należy stosować olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olimestra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Niedobory te należy wyrównać przed podaniem olmesartanu medoksomilu.

Inne schorzenia zależne od czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych oraz czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u osób z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub ze współistniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ związane było z wystąpieniem ciężkiego niedociśnienia, azotemii, oligurii lub, w rzadkich przypadkach, ostrej niewydolności nerek. Podobne zaburzenia mogą wystąpić w razie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadciśnienie naczyniowo - nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy leczeni są lekami wpływającym na układ renina-angiotensyna-aldosteron istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia oraz niewydolności nerek

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Podczas stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min; patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak doświadczeń w stosowaniu olmesartanu medoksomilu u pacjentów po niedawnym przeszczepie nerki oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <12 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby:

Ze względu na brak doświadczeń nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby).

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może wywoływać hiperkaliemię.

Ryzyko hiperkaliemii, która może doprowadzić do zgonu, ulega zwiększeniu u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów równocześnie stosujących inne leki mogące zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów, u których równocześnie występują inne schorzenia.

Rozważając jednoczesne stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy ocenić współczynnik korzyści względem ryzyka i wziąć pod uwagę inne możliwe leki.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które powinny być brane pod uwagę, to:

- Cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, wiek (>70 lat).
- Równoczesne stosowanie jednego lub kilku leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Niektóre leki lub klasy terapeutyczne leków mogą powodować hiperkaliemię: zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptorów angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne, np. cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym.
- inne schorzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja przewlekłej niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. choroby zakaźne), liza komórkowa (np. ostre niedokrwienie kończyny, rabdomioliza, rozległy uraz).

U pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się uważne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty oraz zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. W związku z tym nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u tych pacjentów.

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, olmesartan medoksomil może wykazywać słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania niskiej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs) podczas ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA oraz, jeżeli jest to wskazane, zastosować alternatywną metodę leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Inne

Tak jak w przypadku każdego leku przeciwnadciśnieniowego, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniowo-mózgową o podłożu niedokrwiennym może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Produkt leczniczy Olimestra zawiera laktozę. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji prowadzone były jedynie u osób dorosłych.

Wpływ innych leków na olmesartan medoksomil

Suplementy potasu i leki moczopędne oszczędzające potas

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron można oczekiwać zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi podczas jednoczesnego stosowania olmesartanu medoksomilu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna) (patrz punkt 4.4). W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie olmesartanu medoksomilu obniżające ciśnienie krwi może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę oraz inhibitory COX-2) i antagoniści receptora angiotensyny II mogą działać synergistycznie obniżając filtrację kłębuszkową. Istnieje ryzyko ostrej niewydolności nerek podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i antagonistów angiotensyny II. Należy monitorować czynność nerek na początku leczenia oraz regularne nawadnianie pacjenta.

Ponadto, jednoczesne stosowanie NLPZ może zmniejszyć przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II, prowadząc do częściowego zmniejszenia ich skuteczności.

Inne leki

Obserwowano nieznaczne zmniejszenie biodostępności olmesartanu po podaniu leków zobojętniających kwas solny (wodorotlenek glinowo-magnezowy). Jednoczesne podawanie warfaryny i digoksyny nie wpływa na farmakokinetykę olmesartanu.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na inne leki

Lit

W czasie jednoczesnego podawania soli litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę i antagonistami angiotensyny II opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego podawania olmesartanu medoksomilu z litem (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Inne leki

Substancje czynne, które badano w specjalnych badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie zdrowych ochotników, obejmują warfarynę, digoksynę, leki o działaniu zobojetniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy), hydrochlorotiazyd i prawastatynę. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji, a w szczególności, olmesartan medoksomil nie wpływał w istotnym stopniu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny ani na farmakokinetykę digoksyny. Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie, hamującego wpływu na enzymy ludzkiego cytochromu P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczurów. Z tego powodu nie przeprowadzono badań *in vivo* nad interakcjami ze znanymi inhibitorami i stymulatorami enzymów cytochromu P450 i nie należy oczekiwać żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). W czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA, i jeśli to wskazane, zastosować alternatywne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.

Niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Olimestra podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę, że w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego mogą niekiedy wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, a częstość ich występowania określono w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wykwity, wysypka Reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy i pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek i niewydolność nerek (patrz również: Badania diagnostyczne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia: osłabienie, zmęczenie, znużenie i złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wskaźniki czynności nerek, takie, jak zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II zgłaszano występowanie pojedynczych przypadków rabdomiolizy. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony.

Badania kliniczne

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w których oceniano monoterapię olmesartanem, całkowita częstość występowania zależnych od leczenia zdarzeń niepożądanych wynosiła 42,4% u pacjentów leczonych olmesartanem medoksomilem i 40,9% u pacjentów przyjmujących placebo.

W kontrolowanych placebo badaniach, w których oceniano monoterapię, jedyną niepożądaną reakcją związaną jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i 0,9% wśród przyjmujących placebo). Po długotrwałym (2-letnim) leczeniu, odsetek pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil w dawce 10-20 mg raz na dobę i wykluczonych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosił 3,7%. We wszystkich badaniach klinicznych, w których stosowano olmesartan medoksomil (w tym badania zarówno z aktywną kontrolą, jak i z placebo), zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane, bez względu na ich związek z lekiem lub częstość występowania w odniesieniu do placebo. Uszeregowano je pod względem układu, którego dotyczą oraz częstości występowania definiowanego tak jak powyżej:

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Badania diagnostyczne			
Zaburzenie serca		Dławica piersiowa	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli Kaszel Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha Biegunka Dyspepsja Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit Nudności		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwiomocz Zakażenia dróg moczowych		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie stawów Bóle pleców Bóle kostne		
Zaburzenia naczyń			Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej Zmęczenie Objawy grypopodobne Obrzęk obwodowy Ból		

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających monoterapię następujące objawy występowały nieco częściej u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil niż placebo: hipertrójglicydemia (2,0% w porównaniu z 1,1%) i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (1,3% w porównaniu z 0,7%).

Zdarzenia niepożądane zdefiniowane na podstawie wyników badań diagnostycznych, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych, w których stosowano olmesartan medoksomil (w tym badania bez kontroli w postaci placebo), bez względu na związek przyczynowy z lekiem lub częstość występowania w odniesieniu do placebo, obejmowały:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, hipertrójglicydemia, hiperurykemia

Rzadko: Hiperkaliemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania niedociśnienia tętniczego ulega nieznacznemu zwiększeniu, z występującego rzadko na niezbyt często.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnym skutkiem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze. W razie przedawkowania należy uważnie monitorować stan pacjenta, zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Brak danych dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu z organizmu przy pomocy dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste. Kod ATC: C09CA08.

Olmesartan medoksomil jest silnym, działającym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). Uważa się, że blokuje wszystkie działania angiotensyny II zależne od pobudzania receptora AT_1 , bez względu na źródło lub szlak syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm receptorów angiotensyny II (AT_1) prowadzi do zwiększenia stężenia reniny oraz stężeń angiotensyny I i II oraz zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczyniowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego poprzez wpływ na receptor typu 1 (AT_1).

W nadciśnieniu tętniczym olmesartan medoksomil powoduje zależne od dawki długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku ani tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia czy też wzrostu ciśnienia tętniczego (efekt odbicia) po zaprzestaniu leczenia.

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i płynne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Podawanie olmesartanu medoksomilu raz na dobę prowadziło do podobnego obniżenia ciśnienia krwi, jak podawanie tej samej całkowitej dawki w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Przy ciągłym leczeniu maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie krwi zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia. Olmesartan medoksomil stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazylem wykazuje działanie addytywne, a takie skojarzone leczenie jest dobrze tolerowane.

Wpływ olmesartanu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie i dystrybucja

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Ulega szybkiemu przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, olmesartanu, pod wpływem działania esteraz w błonie śluzowej jelita oraz w krwi żyły wrotnej w czasie absorpcji z przewodu pokarmowego.

Nie wykryto samego olmesartanu medoksomilu bądź też łańcuchów bocznych cząsteczki medoksomilu w osoczu krwi ani w wydzielinach organizmu. Średnia bezwzględna biodostępność olmesartanu podanego w postaci tabletek wynosiła 25,6%.

Średnie maksymalne osoczowe stężenie (C_{max}) olmesartanu osiągane jest w ciągu około 2 godzin po podaniu doustnej dawki olmesartanu medoksomilu. Osoczowe stężenie olmesartanu rośnie w przybliżeniu liniowo wraz ze wzrostem pojedynczej dawki doustnej, aż do dawki około 80 mg.

Pokarm ma niewielki wpływ na biodostępność olmesartanu i dlatego olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic zależnych od płci w farmakokinetyce olmesartanu.

Olmesartan w dużym stopniu wiązany jest z białkami osocza (99,7%). Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami, polegająca na wypieraniu olmesartanu z połączeń z białkami. Ma ona jednak małe znaczenie kliniczne, co potwierdza brak istotnych klinicznie interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną. Stopień wiązania olmesartanu z komórkami krwi nie ma znaczenia. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dawki dożylniej jest mała (16-29 l).

Metabolizm i wydalanie

Całkowity klirens osoczowy wynosił zazwyczaj 1,3 l/h (CV, 19%) i był stosunkowo wolny w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu, znakowanego węglem ^{14}C , 10-16% podanej dawki wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę dawki wykrywano w kale. Na podstawie układowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i poprzez wydalanie wątrobowo-żółciowe (około 60%). Cała wykryta radioaktywność pochodziła z olmesartanu. Nie wykryto żadnego innego istotnego metabolitu. Krążenie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest nieznaczne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, stosowanie go u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po wielokrotnym doustnym podaniu olmesartanu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wahał się od 10 do 15 godzin. Stan stacjonarny osiągany był po podaniu pierwszych kilku dawek, a po 14 dniach ciągłego podawania leku nie obserwowano dalszej kumulacji. Klirens nerkowy leku wynosił około 0,5-0,7 l/h i był niezależny od dawki.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym AUC (pole pod krzywą) w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 35% w grupie pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65-75 lat) i o około 44% u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (w wieku ≥ 75 lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową. Może to, przynajmniej częściowo, być związane ze średnim zmniejszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek AUC w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 62%, 82% i 179% w grupie pacjentów z odpowiednio łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki wartości AUC dla olmesartanu były o 6% i 65% wyższe u pacjentów z odpowiednio łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła 0,26%, 0,34% i 0,41%, odpowiednio u zdrowych osób, pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby i pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Po doustnym podaniu dawek wielokrotnych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC dla olmesartanu była o około 65% większa niż u odpowiednio dobranych zdrowych ochotników. Średnie wartości $C_{\max}$ były podobne u osób z zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych ochotników. Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przewlekłej toksyczności przeprowadzonych na szczurach i psach olmesartan medoksomil wykazywał podobne działanie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT₁ i inhibitorów ACE: prowadził do zwiększenia stężenia azotu mocznika (ang. BUN) i kreatyniny (poprzez czynnościowe zmiany w nerce wywołane zablokowaniem receptorów AT₁), zmniejszenie masy mięśnia sercowego, obniżenia wskaźników czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), pojawienia się histologicznych cech uszkodzenia nerki (zmian regeneracyjnych nabłonka nerkowego, pogrubienia błony podstawnej, poszerzenia cewek nerkowych). Powyższe objawy niepożądane, będące wynikiem farmakologicznego działania olmesartanu medoksomilu, obserwowane także w badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na innych antagonistach receptora AT₁ oraz inhibitorach ACE, można ograniczyć przez jednoczesne doustne podawanie chlorku sodu.

U zwierząt obu gatunków obserwowano wzrost aktywności reninowej osocza oraz przerost/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Powyższe zmiany, które są objawem typowym dla klasy inhibitorów ACE i innych antagonistów receptora AT₁, wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego.

Wykazano, że olmesartan medoksomil, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT₁, zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w hodowlach komórkowych *in vitro*. Nie obserwowano żadnych podobnych istotnych efektów w kilku badaniach przeprowadzonych *in vivo* z zastosowaniem olmesartanu medoksomilu w bardzo dużych dawkach doustnych, sięgających 2000 mg/kg. Obszerne dane dotyczące badań genotoksyczności sugerują, że występowanie genotoksycznego działania olmesartanu w warunkach klinicznych jest bardzo mało prawdopodobne.

Olmesartan medoksomil nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym 2 lata badaniu przeprowadzonym na szczurach ani też w dwóch sześciomiesięcznych badaniach oceniających rakotwórczość w modelu transgenicznym u myszy.

W badaniach rozrodczości przeprowadzonych na szczurach olmesartan medoksomil nie wpływał na płodność i nie wykazywał działania teratogennego. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, ekspozycja samic szczura na olmesartan medoksomil w późnej fazie ciąży i w okresie laktacji prowadziła do poszerzenia miedniczek nerkowych u samic i mniejszej przeżywalności potomstwa. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, wykazano, że olmesartan medoksomil był bardziej toksyczny dla ciężarnych samic królików niż dla ciężarnych samic szczurów, natomiast nie obserwowano toksycznego wpływu na płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Makrogol 3000

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik HDPE z zamknięciem z PP i ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: pozwolenie nr 17226

20 mg: pozwolenie nr 17227

40 mg: pozwolenie nr 17228

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.08.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.08.2013