

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Santini 10 mg comprimate filmate

Santini 20 mg comprimate filmate

Santini 40 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg olmesartan medoxomil.

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg olmesartan medoxomil.

Fiecare comprimat filmat conține 40 mg olmesartan medoxomil.

Excipienți cu efect cunoscut

Santini 10 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține 61,6 mg lactoză monohidrat

Santini 20 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține 123,2 mg lactoză monohidrat

Santini 40 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține 246,4 mg lactoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Santini 10 mg: comprimate rotunde, de culoare albă, ștanțate cu „C13” pe una din fețe, cu diametrul de aproximativ 6,5 mm.

Santini 20 mg: comprimate rotunde, de culoare albă, ștanțate cu „C14” pe una din fețe, cu diametrul de aproximativ 8,5 mm.

Santini 40 mg: comprimate ovale, de culoare albă, ștanțate cu „C15” pe una din fețe, cu dimensiunile de aproximativ 15 × 7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale *esențiale* la adulți.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

### *Adulți*

Doza recomandată la începutul tratamentului este de 10 mg de olmesartan medoxomil, o dată pe zi. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu această doză, doza de olmesartan medoxomil poate fi crescută la 20 mg în priză unică zilnică, aceasta reprezentând doza optimă. Dacă este necesară o reducere suplimentară a tensiunii arteriale, doza de olmesartan medoxomil poate fi crescută până la maxim 40 mg pe zi, sau se poate adăuga hidroclorotiazid.

Efectul antihipertensiv al olmesartan medoxomil apare predominant după 2 săptămâni de la inițierea tratamentului și este maxim la aproximativ 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Aceste elemente trebuie luate în considerare atunci când se are în vedere modificarea dozelor, în cazul oricărui pacient.

### *Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste)*

În general, nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice (vezi mai jos recomandările în cazul pacienților cu insuficiență renală). Dacă este necesară titrarea până la doza maximă de 40 mg pe zi, tensiunea arterială trebuie urmărită cu atenție.

### *Insuficiența renală*

Doza maximă în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei cu valori între 20 și 60 ml/min) este de 20 mg olmesartan medoxomil în priză unică zilnică, datorită experienței limitate în ce privește dozele mai mari, în cadrul acestui grup de pacienți. Utilizarea olmesartan medoxomil în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) nu este recomandată, deoarece experiența este foarte limitată în ce privește utilizarea acestui medicament la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4, 5.2).

### *Insuficiența hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții cu afectare ușoară a funcției hepatice. La pacienții cu afectare moderată a funcției hepatice, se recomandă o doză inițială de 10 mg de olmesartan medoxomil o dată pe zi, iar doza maximă nu trebuie să depășească 20 mg o dată pe zi. Se recomandă monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și a funcției renale la pacienții cu afectare a funcției hepatice care urmează tratament cu diuretice și/sau alte medicamente antihipertensive. Nu există experiență cu olmesartan medoxomil la pacienții cu afectare severă a funcției hepatice, de aceea nu se recomandă utilizarea la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Olmesartanul medoxomil nu trebuie utilizat la pacienții cu obstrucție de căi biliare (vezi pct. 4.3).

### *Copii și adolescenți*

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani:

Doza inițială recomandată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani este de 10 mg olmesartan medoxomil o dată pe zi. În cazul copiilor a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat la această doză, doza de olmesartan medoxomil poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi. Dacă este necesară o reducere suplimentară a tensiunii arteriale, la copiii care cântăresc  $\geq 35$  kg, doza de olmesartan medoxomil poate fi crescută până la maximum 40 mg pe zi. La copiii care cântăresc < 35 kg, doza zilnică nu trebuie să depășească 20 mg.

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani:

Siguranța și eficacitatea olmesartan medoxomil la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Olmesartan medoxomil nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 1 an, din motive de siguranță și a absenței datelor la această grupă de vârstă.

### Mod de administrare

Pentru a ajuta complianța pacientului, se recomandă ca Santini comprimate să fie administrat în jurul aceleiași ore, în fiecare zi, cu sau fără alimente, cum ar fi de exemplu, la micul dejun. Comprimatul se înghite cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Comprimatul nu trebuie mestecat.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

În cazul obstrucției biliare (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a Santini cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ( $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$ ) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Depleția de volum intravasculară:**

În cazul pacienților care au o depleție de volum și/sau de sodiu, ca urmare a unei terapii diuretice în doze mari, a restricției aportului de sare, a diareei sau vărsăturilor, poate apărea, în special după prima doză, hipotensiune simptomatică. Aceste condiții trebuie corectate înaintea administrării de olmesartan medoxomil.

#### **Alte afecțiuni care determină stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron:**

În cazul pacienților al căror tonus vascular și funcție renală depind în principal de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, (de ex. pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, inclusiv stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care afectează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune acută, azotemie, oligurie, sau rareori, insuficiență renală acută. Posibilitatea unor efecte similare nu poate fi exclusă în cazul folosirii unor antagoniști ai receptorilor de angiotensină II.

#### **Hipertensiunea renovasculară:**

Există un risc crescut de hipotensiune severă și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză unilaterală pe rinichi unic funcțional, primesc tratament cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

#### **Insuficiența renală și transplantul renal:**

Atunci când olmesartan medoxomil este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă urmărirea periodică a valorilor serice ale potasiului și creatininei. Utilizarea olmesartan medoxomil nu este recomandată în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (vezi pct. 4.2, 5.2). Nu există date în ce privește administrarea olmesartan medoxomil în cazul pacienților cu un transplant renal recent, sau al celor cu insuficiență renală aflată în stadiu terminal (de ex. cu clearance-ul creatininei  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

#### **Insuficiența hepatică:**

În prezent nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, și, prin urmare, utilizarea olmesartan medoxomil în cazul acestei grupe de pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele la pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției hepatice).

#### **Hiperpotasemia:**

Utilizarea medicamentelor care au efect asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate determina hiperpotasemie.

Riscul, care poate fi letal, este crescut la persoanele vârstnice, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet, la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care pot crește nivelul potasiului și/sau la pacienții cu evenimente intercurrente.

Înainte de a lua în considerare utilizarea concomitentă a medicamentelor care au efect asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron trebuie evaluat raportul dintre risc și beneficiu și să se aibă în vedere alte alternative (vezi mai jos „Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)”).

Cei mai importanți factori de risc de hiperpotasemie care trebuie considerați sunt:

- Diabetul, insuficiența renală, vârsta (> 70 ani)
- Combinația cu unul sau mai multe medicamente cu efect asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Unele medicamente sau clase terapeutice de medicamente pot determina hiperpotasemie: substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, anti-inflamatoarele nesteroidiene (inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2), heparina, imunosupresoare ca ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim.
- Evenimente intercurrente, cum ar fi deshidratarea, decompensarea acută cardiacă, acidoza metabolică, deteriorarea funcției renale, alterarea bruscă a echilibrului renal (de exemplu, boli infecțioase), liza celulară (de exemplu ischemia acută la nivelul membrelor, rabdomioliza, traume extinse).

Se recomandă monitorizarea atentă a nivelului potasiului seric la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

#### **Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):**

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### **Litiul:**

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, combinația dintre litiu și olmesartan medoxomil nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### **Stenoza valvei mitrale sau aortice; cardiomiopatia hipertrofică obstructivă:**

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă prudență în cazul pacienților care suferă de stenoză a valvei mitrale sau aortice, sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### **Aldosteronismul primar:**

Pacienții cu aldosteronism primar nu vor răspunde, de obicei, la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea olmesartan medoxomil nu este recomandată în cazul acestor pacienți.

#### **Enteropatia de tip sprue:**

În cazuri foarte rare, diareea severă, cronică cu pierdere substanțială în greutate a fost raportată la pacienții tratați cu olmesartan câteva luni până la ani de la inițierea tratamentului, posibil cauzată de o reacție de hipersensibilitate întârziată, localizată. Biopsiile intestinale la acești pacienți au demonstrat de multe ori atrofia vilozităților. Dacă un pacient dezvoltă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii evidente, tratamentul cu olmesartan trebuie întrerupt imediat și nu trebuie repornit. Dacă diareea nu se ameliorează în timpul săptămânii de după întreruperea tratamentului, trebuie luat în considerare consultul de specialitate (de exemplu, un gastroenterolog).

**Diferențe etnice:**

Ca și în cazul tuturor antagoniștilor angiotensinei II, efectul de reducere a tensiunii arteriale al olmesartan medoxomil are un grad mai scăzut în cazul pacienților de culoare neagră, decât al celor care nu sunt negri, probabil datorită unei prevalențe mai mari a concentrațiilor mai scăzute ale reninei în rândul populației negre cu hipertensiune arterială.

**Sarcina:**

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

**Altele:**

Ca și în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale în cazul pacienților cu boală cardiacă ischemică sau cu accident ischemic cerebro-vascular, poate duce la un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare cum ar fi intoleranța la galactoză, deficitul de lactază Lapp sau malabsorbția de glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

**4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune****Efecte ale altor medicamente asupra olmesartan medoxomil:***Alte medicamente antihipertensive:*

Efectul de reducere a tensiunii arteriale al olmesartan medoxomil poate fi intensificat prin administrarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive.

*Inhibitori ECA, blocanții receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului:*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

*Suplimentele de potasiu și diureticele care economisesc potasiul:*

Având la bază experiența în ce privește utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, folosirea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, a suplimentelor de potasiu, a substitutelor de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește concentrația serică a potasiului (de exemplu heparina), poate determina creșterea potasiului seric (vezi pct. 4.4). Prin urmare, folosirea concomitentă a unor astfel de medicamente nu este recomandată.

*Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):*

AINS, inclusiv acidul acetilsalicilic în doze > 3 g/zi, cât și inhibitorii COX-2 și antagoniștii receptorilor angiotensinei II pot acționa sinergic, scăzând filtrarea glomerulară. Riscul utilizării concomitente a AINS și antagoniștilor angiotensinei II este apariția insuficienței renale acute. Monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului este recomandabilă, cât și hidratarea regulată a pacientului.

În plus, tratamentul concomitent poate reduce efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, determinând pierderea parțială a eficacității lor.

*Colesevelam este un chelator al acizilor biliari:*

Administrarea concomitentă a clorhidratului de colesevelam, un medicament care se atașează de acizii

biliari, reduce expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă de olmesartan ( $t_{1/2}$  mic). Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de clorhidratul de colesvelam scade efectul interacțiunii cu alte medicamente. Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de doza de clorhidrat de colesvelam trebuie să fie luată în considerare (vezi pct. 5.2).

*Alți compuși:*

S-a observat o reducere moderată a biodisponibilității olmesartan după tratamentul cu antiacide (hidroxid de aluminiu și magneziu). Coadministrarea de warfarină și digoxin nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii olmesartan.

**Efectele olmesartan medoxomil asupra altor medicamente:**

*Litiul:*

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu, cât și ale toxicității acestuia, în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și cu antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, utilizarea combinației olmesartan medoxomil și litiu nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea acestei combinații se dovedește a fi necesară, se recomandă urmărirea atentă a concentrațiilor serice ale litiului.

*Alți compuși:*

Printre compușii care au fost investigați în studii clinice specifice pe voluntari sănătoși se numără și warfarina, digoxin, un antiacid (hidroxid de aluminiu și magneziu), hidroclorotiazid și pravastatin. Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic, iar olmesartan medoxomil nu a avut un efect semnificativ în particular, asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei, sau farmacocineticii digoxinului.

Olmесartan medoxomil nu a avut efecte inhibitorii semnificative din punct de vedere clinic *in vitro* asupra enzimelor citocromului P450 la om 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4, și a avut efecte inductoare minime sau deloc asupra activității citocromului P450 la șobolan. De aceea, nu au fost efectuate studii de interacțiune *in vivo* cu inhibitori și inductori cunoscuți ai enzimelor citocromului P450, și nu se așteaptă apariția unor interacțiuni relevante clinic între olmesartan și medicamentele metabolizate de către enzimele citocromului P450.

**Copii și adolescenți:**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Nu se cunoaște dacă interacțiunile la copii sunt similare cu cele de la adulți.

**4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

Utilizarea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. *Deși nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare.* În cazul în care continuarea tratamentului cu *antagoniști ai receptorilor angiotensinei II*, este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi de asemenea pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Olmesartan este excretat în laptele șobolanilor care alăptează dar nu se cunoaște dacă olmesartan trece în laptele matern la om. Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului Santini în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Santini și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Santini are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea ocazional, amețeli sau fatigabilitate, la pacienții care au primit tratament antihipertensiv, care pot afecta capacitatea de a reacționa.

### **4.8 Reacții adverse**

#### **Rezumatul profilului de siguranță**

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Santini sunt cefaleea (7,7%), simptome asemănătoare gripei (4,0%) și amețeli (3,7%).

În studiile de monoterapie controlate placebo, singura reacție adversă medicamentoasă care a putut fi relaționată fără echivoc cu tratamentul a fost amețeala (incidență de 2,5% la olmesartan medoxomil și de 0,9% la placebo).

Incidența a fost oarecum mai mare la olmesartan medoxomil comparativ cu placebo pentru hipertrigliceridemie (2,0% față de 1,1%) și pentru creșterea creatinfosfokinazei (1,3% față de 0,7%).

#### **Tabel cu reacțiile adverse:**

Reacțiile adverse pentru Santini observate în urma studiilor clinice, a studiilor de siguranță de după punerea pe piață și în urma raportărilor spontane sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Următoarea terminologie a fost utilizată pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatică	Trombocitopenia	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipertrigliceridemie	Frecvente
	Hiperuricemie	Frecvente
	Hiperpotasemie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente

	Cefalee	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Angina pectorală	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronșită	Frecvente
	Faringită	Frecvente
	Tuse	Frecvente
	Rinită	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Gastroenterită	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Dureri abdominale	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Enteropatia de tip sprue (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Exantem	Mai puțin frecvente
	Dermatita alergică	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artrită	Frecvente
	Dureri lombare	Frecvente
	Dureri scheletale	Frecvente
	Mialgie	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare	Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hematurie	Frecvente
	Infecții ale tractului urinar	Frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare
	Afectarea funcției renale	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri	Frecvente
	Dureri toracice	Frecvente
	Edem periferic	Frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente
	Edem facial	Mai puțin frecvente



	Astenie	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente
	Letargie	Rare
Investigații diagnostice	Creșterea enzimelor hepatice	Frecvente
	Creșterea ureei serice	Frecvente
	Creșterea creatinfosfokinazei	Frecvente
	Creșterea creatininemiei	Rare

Au fost raportate cazuri singulare de rabdomioliză la asocierea temporară cu blocante ale receptorilor de angiotensină II.

#### Informații suplimentare asupra populațiilor speciale

##### Copii și adolescenți

Siguranța olmesartan medoxomil a fost evaluată la 361 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 1 an până la 17 ani, pe parcursul a 2 studii clinice. Deși natura și severitatea reacțiilor adverse sunt similare cu cele ale adulților, frecvența următoarelor reacții adverse este mai mare la copii:

- Epistaxis este o reacție adversă frecventă la copii (cu apariție  $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), care nu a fost raportată la adulți.
- Pe parcursul celor 3 săptămâni de studiu dublu-orb, incidența amețelilor apărute ca urmare a tratamentului și a cefaleei aproape s-a dublat la copiii cu vârste cuprinse între 6 ani și 17 ani, la grupul care a primit doză mare de olmesartan medoxomil.

Profilul general de siguranță pentru olmesartan medoxomil la copii și adolescenți nu diferă în mod semnificativ de cel al adulților.

##### Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste)

În cazul persoanelor vârstnice, frecvența hipotensiunii este ușor mai crescută, de la rar la mai puțin frecvent.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile numai informații limitate în ce privește supradozajul la om. Cel mai probabil efect al supradozajului este hipotensiunea arterială. În cazul în care apare supradozajul, pacientul trebuie să fie atent monitorizat, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv.

Nu există informații disponibile în ce privește capacitatea de dializă a olmesartan.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA08.

## Mecanism de acțiune/Efecte farmacodinamice

Olmesartan medoxomil este un antagonist puternic, activ pe cale orală, selectiv, al receptorilor angiotensinei II (tipul AT<sub>1</sub>). El poate bloca toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorii AT<sub>1</sub>, indiferent de sursa sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonismul selectiv asupra receptorilor angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) determină creșterea la nivel plasmatic a nivelului reninei și angiotensinei I și II, și o scădere a concentrației aldosteronului.

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol important în fiziopatologia hipertensiunii, pe calea receptorului de tip 1 (AT<sub>1</sub>).

## Eficacitate și siguranță clinică

În hipertensiune arterială, olmesartan medoxomil determină o scădere a tensiunii arteriale dependentă de doză și de lungă durată. Nu există dovezi în ce privește hipotensiunea ca urmare a primei doze administrate, de tahifilaxie pe parcursul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune de rebound după întreruperea tratamentului.

Administrarea olmesartan medoxomil în priză unică zilnică determină o reducere lină și eficace a tensiunii arteriale pe intervalul următor de 24 ore. Administrarea în priză unică zilnică a determinat o scădere a tensiunii arteriale similară cu cea obținută în urma administrării a două prize, având aceeași doză zilnică, în ambele cazuri.

Cu tratamentul continuu, reducerile maxime ale tensiunii arteriale sunt obținute după 8 săptămâni de la inițierea terapiei, deși o proporție substanțială a efectului de scădere a tensiunii arteriale este deja observată după 2 săptămâni de tratament. Atunci când este folosit împreună cu hidroclorotiazid, efectul de reducere al tensiunii arteriale este aditiv și coadministrarea este bine tolerată.

Efectul olmesartan asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul randomizat de prevenire a microalbuminuriei diabetice cu olmesartan (ROADMAP) pe 4447 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, normo-albuminurie și cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular a investigat dacă tratamentul cu olmesartan ar putea întârzia instalarea microalbuminuriei. În timpul urmăririi pe o durată medie de 3,2 ani, pacienții au primit olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau BRA. Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului, în obiectivul primar, în timpul până la debutul microalbuminuriei în favoarea olmesartan. După ajustarea diferențelor de TA scăderea acestui risc nu a atins o semnificație statistică. 8,2% (178 din 2160) din pacienții din grupul olmesartan medoxomil și 9,8% (210 din 2139) în grupul placebo au dezvoltat microalbuminurie. Pentru obiectivele secundare, evenimente cardiovasculare au avut loc la 96 pacienți (4,3%) cu olmesartan și la 94 pacienți (4,2%), cu placebo. Incidența mortalității de cauză cardiovasculară a fost mai mare cu olmesartan, comparativ cu tratamentul cu placebo (15 pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în ciuda ratelor similare de accident vascular cerebral non-fatal (14 pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-fatal (17 pacienți (0,8%) față de 26 pacienți (1,2%)) și de mortalitate de cauză non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală cu olmesartan a crescut numeric (26 pacienți (1,2%) față de 15 pacienți (0,7%)), care a fost determinată, în principal, de un număr mai mare de evenimente cardiovasculare fatale.

Studiul privind reducerea incidenței de boală renală în stadiu cel mai avansat în nefropatia diabetică (ORIENT) a investigat efectele olmesartan asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți japonezi și chinezi cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cunoscută. În timpul urmăririi medii de 3,1 ani, pacienții au primit olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA.

Obiectivul primar compus (timpul până la primul eveniment de dublare a creatininei serice, boala renală în stadiul cel mai avansat, toate cauzele de mortalitate), a avut loc la 116 pacienți din grupul cu olmesartan (41,1%) și 129 pacienți din grupul placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); p =

0,791). Obiectivul secundar cardiovascular compus a apărut la 40 de pacienți tratați cu olmesartan (14,2%) și la 53 de pacienți cărora li s-a administrat placebo (18,7%). Obiectivul compus cardiovascular a inclus decesul de cauză cardiovasculară la 10 (3,5%) dintre pacienții care au primit olmesartan față de 3 (1,1%) dintre cei care au primit placebo, mortalitatea generală 19 (6,7%) față de 20 (7,0%), accident vascular cerebral non-fatal 8 (2,8%) comparativ cu 11 (3,9%) și respectiv, infarct miocardic non-fatal 3 (1,1%) față de 7 (2,5%).

#### Copii și adolescenți

Efectele antihipertensive ale olmesartan medoxomil la copii și adolescenți au fost evaluate într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la 302 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 ani până la 17 ani. Populația de studiu a constat dintr-un grup constituit din 112 pacienți de rasă neagră, și un grup rasial mixt de 190 pacienți, inclusiv 38 pacienți de rasă neagră. Etiologia hipertensiunii arteriale a fost predominant hipertensiune arterială esențială (87% din grupul de rasă neagră și 67% din grupul mixt). Pacienții cu greutate corporală de 20 kg până la <35 kg au fost randomizați la doza de 2,5 mg (doză mică) sau 20 mg (doză mare) de olmesartan medoxomil administrat o dată pe zi, iar pacienții cu greutate corporală  $\geq 35$  kg au fost randomizați la doza de 5 mg (doză mică) sau 40 mg (doză mare) de olmesartan medoxomil, o dată pe zi. Olmesartan medoxomil a redus semnificativ atât valorile tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în funcție de doză și greutatea corporală. Olmesartan medoxomil, atât la doze mici, cât și la doze mari, a redus semnificativ valorile tensiunii arteriale sistolice cu 6,6 mmHg și, respectiv, 11,9 mmHg comparativ cu valorile de bază. Acest efect a fost observat, de asemenea, și pe parcursul celor 2 săptămâni de întrerupere randomizată a tratamentului, în care valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice au demonstrat o revenire semnificativă statistic în grupul placebo, comparativ cu grupul olmesartan. Tratamentul a fost eficace la pacienții copii și adolescenți cu hipertensiune arterială primară și secundară. Așa cum s-a observat și la populația adultă, reducerile tensiunii arteriale au fost mai mici la pacienții de culoare.

În același studiu, 59 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 5 ani cu greutate corporală  $\geq 5$  kg au primit o doză de 0,3 mg/kg corp de olmesartan medoxomil, o dată pe zi, timp de trei săptămâni, într-o fază de studiu deschis și apoi au fost randomizați în două grupuri, cu olmesartan medoxomil sau placebo, într-o fază dublu-orb. La sfârșitul celei de a doua săptămâni de întrerupere a tratamentului, valoarea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice la concentrația plasmatică minimă a fost cu 3/3 mmHg mai mică în grupul cu olmesartan medoxomil; această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (interval de încredere 95% -2 până la 7 / -1 până la 7).

#### Alte informații:

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune

cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție și distribuție

Olmesartan medoxomil este un pro-medicament. El este convertit rapid în metabolitul activ din punct de vedere farmacologic, olmesartan, de către esterazele din mucoasa intestinală și în sângele portal, în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal.

Nu a fost detectat olmesartan medoxomil nemodificat și nici lanțuri intacte de medoxomil la nivelul plasmii sau excrementelor. Biodisponibilitatea medie absolută a olmesartan a fost de 25,6% dintr-un comprimat.

Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) pentru olmesartan este atinsă după aproximativ 2 ore de la administrarea orală a olmesartan medoxomil, iar concentrația plasmatică a olmesartan are o creștere aproximativ liniară pe parcursul creșterii dozelor orale unice până la aproximativ 80 mg.

Alimentele au un efect minim asupra biodisponibilității olmesartan și, de aceea, olmesartan medoxomil poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu au fost observate diferențe între sexe semnificative din punct de vedere clinic, în ce privește farmacocinetica olmesartan.

Olmesartan are o legare importantă de proteinele plasmatice (99,7%), dar potențialul în ce privește interacțiunile de înlocuire la nivelul proteinelor plasmatice între olmesartan și alte medicamente cu legare puternică de proteinele plasmatice, administrate împreună cu olmesartan este scăzut (așa cum este confirmat de către lipsa interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic între olmesartan medoxomil și warfarină). Legarea olmesartan de celulele sangvine este neglijabilă. Volumul mediu de distribuție după administrarea intravenoasă este scăzut (16 – 29 l).

### Metabolizare și eliminare

Clearance-ul plasmatic total a fost tipic de 1,3 l/h (CV, 19%) și a fost relativ scăzut, comparativ cu fluxul sanguin hepatic (cca. 90 l/h). În urma administrării unei singure doze orale de olmesartan medoxomil inscripționat  $^{14}C$ , 10 – 16% din radioactivitatea administrată a fost excretată în urină (marea majoritate în primele 24 ore de la administrarea dozei), iar restul radioactivității a fost excretată în materiile fecale. Având la bază disponibilitatea sistemică de 25,6%, se poate calcula că olmesartan absorbit este eliminat atât pe cale renală (cca. 40%), cât și pe cale hepatobiliară (cca. 60%). Toată radioactivitatea recuperată a fost identificată ca fiind olmesartan. Nu a fost detectat un alt metabolit semnificativ. Recircularea enterohepatică a olmesartan este minimă. De vreme ce o proporție importantă a olmesartan este excretată pe cale biliară, utilizarea acestui medicament la bolnavii cu obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Timbul de înjumătățire până la eliminare al olmesartan a variat între 10 și 15 ore, după administrarea de multiple doze orale. Starea staționară a fost atinsă după primele câteva doze și nu s-a putut evidenția o acumulare ulterioară, după 14 zile de dozări repetate. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 0,5 – 0,7 l/h și a fost independent de doză.

### Farmacocinetica în cazul populațiilor speciale

*Copii și adolescenți:*

Proprietățile farmacocinetice ale olmesartan au fost studiate la pacienții hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 16 ani.  
Clearance-ul olmesartan la copii și adolescenți a fost similar cu cel al adulților, cu valori ajustate în funcție de greutatea corporală.

Nu există date de farmacocinetică disponibile de la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală.

*Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste):*

În cazul pacienților hipertensivi, ASC din starea staționară a fost crescută cu aproximativ 35% în cazul persoanelor vârstnice (cu vârste cuprinse între 65 și 75 ani) și cu aproximativ 44% în cazul persoanelor foarte vârstnice (cu vârste peste 75 ani), comparativ cu grupul cu vârste mai mici. Acest fapt se poate datora, cel puțin în parte, reducerii în medie a funcției renale care apare la acest grup de pacienți.

*Afectarea renală:*

În cazul pacienților cu insuficiență renală, ASC în starea staționară a crescut cu 62%, 82% și 179% în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, comparativ cu grupul de control cu pacienți sănătoși (vezi pct. 4.2, 4.4).

*Afectarea hepatică:*

După administrarea unei singure doze orale, valorile ASC pentru olmesartan au fost mai mari cu 6% și 65% în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară, respectiv moderată, comparativ cu grupul de control cu pacienți sănătoși. Frația de olmesartan liber la 2 ore după doză, în cazul subiecților sănătoși, al pacienților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, a fost de 0,26%, 0,34% și, respectiv 0,41%. După administrare repetată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartan a fost din nou cu aproximativ 65 % mai mare decât la subiecții sănătoși de control cu caracteristici asemănătoare. Valorile medii ale  $C_{max}$  pentru olmesartan au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică și la subiecții sănătoși.

Olmesartan medoxomil nu a fost evaluat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4).

### **Interacțiuni medicamentoase**

*Colesevelam, chelator al acizilor biliari:*

Administrarea concomitentă de 40 mg olmesartan medoxomil și 3750 mg de clorhidrat de colesevelam la subiecți sănătoși a dus la reducerea cu 28% a  $C_{max}$  și reducere de 39% a ASC a olmesartan. Scăderea efectelor, reducerea cu 4% a  $C_{max}$  și cu 15 % a ASC s-au observat când olmesartan medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam (vezi pct. 4.5). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartan a fost redus cu 50-52% indiferent dacă este administrat concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct. 4.5).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor de toxicitate cronică efectuate pe șobolani și câini, olmesartan medoxomil a demonstrat efecte similare cu alți antagoniști ai receptorilor  $AT_1$  și cu inhibitorii ECA: creșterea ureei serice și a creatininei (prin modificări funcționale la nivel renal, determinate de blocarea receptorilor  $AT_1$ ); reducerea greutateii inimii; reducerea parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit); indicații histologice ale unei lezări renale (leziuni de regenerare ale epiteliului renal, îngroșarea membranei bazale, dilatarea tubulilor). Aceste reacții adverse determinate de acțiunile farmacologice ale olmesartan medoxomil au fost descoperite și în cadrul studiilor preclinice cu alți antagoniști ai receptorilor  $AT_1$  și inhibitori ai ECA și pot fi reduse prin administrarea orală simultană, de clorură de sodiu.

În ambele specii, au fost observate activitatea plasmatică crescută a reninei și hipertrofia / hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, care reprezintă un efect tipic al clasei de inhibitori ai ECA și al altor antagoniști ai receptorilor  $AT_1$ , se pare că nu prezintă semnificație clinică.

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor AT<sub>1</sub>, s-a descoperit că olmesartan medoxomil crește incidența ruperilor cromozomiale la nivelul culturilor celulare in vitro. Nu au fost observate efecte relevante în cadrul mai multor studii in vivo care au folosit olmesartan medoxomil în doze orale foarte ridicate, de până la 2000 mg/kg. Datele globale în ce privește testarea genotoxicității sugerează că olmesartan cel mai probabil, nu exercită efecte genotoxice în condițiile utilizării clinice. Olmesartan medoxomil nu a avut efecte carcinogene, nici în cazul șobolanilor într-un studiu pe 2 ani, și nici al șoarecilor, atunci când a fost testat în două studii de carcinogeneză care au folosit modele transgenice, cu durata de 6 luni.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, olmesartan medoxomil nu a afectat fertilitatea și nu au existat dovezi ale vreunui efect teratogen. Similar cu alți antagoniști ai angiotensinei II, supraviețuirea fătului a fost redusă, ca urmare a expunerii la olmesartan medoxomil și a fost observată dilatarea pelvică renală după expunerea femelelor în stadiile avansate ale sarcinii și în perioada alăptării. Ca și alți agenți antihipertensivi, olmesartan medoxomil a fost demonstrat a fi mai toxic la femelele de iepure gravide, decât la cele de șobolan, cu toate acestea, nu a existat, însă, un efect fetotoxic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție  
Hidroxiopropilceluloză 6-10 mPa·s  
Stearat de magneziu  
Apă purificată

#### *Film*

Dioxid de titan (E 171)  
Talc  
Hipromeloză 2910 (5 mPa·s)  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister PA laminată-Al-PVC/Al a 14 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere PA laminată-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere PA laminată-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate  
Cutie cu 7 blistere PA laminată-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11446/2019/01-04  
11447/2019/01-04  
11448/2019/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2006  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2019