

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olmotec 10 mg comprimate filmate

Olmotec 20 mg comprimate filmate

Olmotec 40 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Olmesartan medoxomil

Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 10 mg.

Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 20 mg.

Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Olmotec 10 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 61,60 mg.

Olmotec 20 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 123,20 mg.

Olmotec 40 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 246,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

*Olmotec 10 mg:* comprimate filmate, rotunde, de culoare albă, ștanțate cu "C13" pe o față.

*Olmotec 20 mg:* comprimate filmate, rotunde, de culoare albă, ștanțate cu "C14" pe o față.

*Olmotec 40 mg:* comprimate filmate, ovale, de culoare albă, ștanțate cu "C15" pe o față.

### 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 sub 18 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

## *Adulți*

Doza inițială recomandată de olmesartan medoxomil este de 10 mg, o dată pe zi. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu această doză, doza de olmesartan medoxomil poate fi crescută la o doză optimă de 20 mg, o dată pe zi. Dacă este necesară o scădere adițională a tensiunii arteriale, doza de olmesartan medoxomil poate fi crescută până la maxim 40 mg pe zi, sau poate fi asociată hidroclorotiazidă.

Efectul antihipertensiv al olmesartanului medoxomil este substanțial după 2 săptămâni de la inițierea tratamentului și maxim la aproximativ 8 săptămâni de la inițierea tratamentului. Trebuie ținut cont de acest lucru în cazul oricărui pacient, atunci când se intenționează modificarea dozelor.

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

În general, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi modul de administrare al dozelor la pacienții cu insuficiență renală). Dacă este necesară creșterea dozelor la maxim 40 mg pe zi, tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție.

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 20-60 ml/min), datorită experienței limitate de administrare de doze mari la acest grup de pacienți, doza maximă este de 20 mg olmesartan medoxomil, o dată pe zi. Utilizarea olmesartan medoxomil la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <20 ml/min) nu este recomandată, datorită experienței limitate la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată se recomandă o doză inițială de 10 mg olmesartan medoxomil zilnic, iar doza maximă nu trebuie să depășească 20 mg, o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică care sunt tratați cu diuretice și/sau alte medicamente antihipertensive, se recomandă monitorizarea strictă a tensiunii arteriale și a funcției renale. Nu există experiență cu privire la utilizarea olmesartanului medoxomil la pacienții cu insuficiență hepatică severă, de aceea utilizarea medicamentului nu este recomandată la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Olmesartan medoxomil nu trebuie utilizat la pacienții cu obstrucție biliară (vezi pct. 4.3).

### *Copii și adolescenți*

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

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

Altă populație pediatrică:

Siguranța și eficacitatea olmesartan medoxomil la copii cu vârsta între 1 și 5 ani nu a fost încă stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct 4.8 și 5.1, dar nu poate fi făcută nicio recomandare privind doza.

Olmесartan medoxomil nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 1 an din cauza preocupărilor privind siguranța și lipsei datelor la această grupă de vârstă.

### Mod de administrare

Pentru a ajuta complianța pacientului, se recomandă ca Olmetec 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 se mestecă.

### 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).

Obstrucție biliară (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a Olmetec cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Depleție volemică intravasculară*

La pacienții cu hipovolemie determinată de tratament diuretic intensiv, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături, în special după administrarea primei doze, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestui status înainte de administrarea de olmesartanului medoxomil.

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

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (adică pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boli renale subiacente, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care acționează asupra acestui sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută. În cazul utilizării antagoniștilor receptorilor angiotensină II nu poate fi exclusă apariția unor efecte similare.

#### *Hipertensiune arterială de cauză renovasculară*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală, în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

#### *Insuficiență renală și transplant renal*

Când se utilizează olmesartan medoxomil la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Utilizarea olmesartan medoxomil nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <20 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2). Nu există experiență cu privire la administrarea olmesartan medoxomil la pacienți cu transplant renal recent sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (adică clearance-ul creatininei <12 ml/min).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu există experiență în ce privește pacienții cu insuficiență hepatică severă, de aceea utilizarea olmesartan medoxomil la acest grup de pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 pentru modul de administrare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată).

#### *Hiperkaliemie*

Utilizarea medicamentelor care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate determina hiperkaliemie.

Riscul, cu potențial letal, este crescut la vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții diabetici, la pacienții tratați cu alte medicamente care pot crește nivelele potasemiei și/sau la pacienții cu afecțiuni intercurrente.

Înainte de utilizarea medicamentelor care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/beneficiu și luate în considerare alte alternative (vezi mai jos "Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)").

Principalii factori de risc ai hiperkaliemiei care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (>70 ani).
- Asocierea cu unul sau mai multe medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente de potasiu. Unele medicamente sau clase terapeutice de medicamente pot determina apariția hiperkaliemiei: înlocuitori de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, anti-inflamatoare nesteroidiene (inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunodepresive cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim.
- Afecțiuni intercurrente, în special deshidratarea, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravarea funcției renale, agravarea bruscă a unei afecțiuni renale (de exemplu, o boală infecțioasă), distrucția celulară (de exemplu ischemia acută a membrului inferior, rabdomioliză, traumatisme extinse).

La pacienții cu risc este recomandată monitorizarea strictă a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului (vezi pct. 4.5).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților 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, blocanților 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 blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### *Litiu*

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, administrarea concomitentă de litiu și olmesartan medoxomil nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Stenoza de valvă aortică sau mitrală; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă*

Similar altor vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### *Hiperaldosteronism primar*

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Ca urmare, utilizarea olmesartan medoxomil nu este recomandată la acești pacienți.

#### *Enteropatie asemănătoare celei din boala celiacă (sprue)*

În cazuri foarte rare, a fost raportată diaree severă, cronică cu pierdere substanțială în greutate la pacienții tratați cu olmesartan după mai multe luni sau ani de la inițierea medicamentului, probabil determinată de o reacție de hipersensibilitate întârziată locală. Biopsiile intestinale ale pacienților au demonstrat adeseori atrofia vilozităților. Dacă un pacient prezintă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii evidente, tratamentul cu olmesartan trebuie întrerupt imediat și nu trebuie reinițiat. Dacă diareea nu se îmbunătățește în timpul săptămânii după încetarea tratamentului, recomandarea specialistului (de exemplu, un gastroenterolog) trebuie luată în considerare în continuare.

#### *Diferențe etnice*

Similar tuturor celorlalți antagoniști ai angiotensinei II, efectul de scădere al tensiunii arteriale al olmesartan medoxomil poate fi ceva mai mic la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând celorlalte rase, posibil datorită unei prevalențe mai mari a statusului hiporeninemic în cadrul populației hipertensive aparținând rasei negre.

### *Sarcina*

Tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizarea în timpul sarcinii este stabilit. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este adecvat, trebuie inițiat tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### *Alte atenționări*

Similar oricărui medicament antihipertensiv, la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu boală ischemică cerebrovasculară, scăderea marcată a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra olmesartan medoxomil

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al olmesartan medoxomil poate fi crescut prin administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

#### *Inhibitori ECA, blocanții receptorilor angiotensinei II sau aliskiren*

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

#### *Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu*

Datorită experienței utilizării altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, administrarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care determină creșterea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului (de exemplu heparină) poate duce la creșterea concentrației plasmatiche a potasiului (vezi pct. 4.4). De aceea, utilizarea concomitentă nu este recomandată.

#### *Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)*

AINS (inclusiv acid acetilsalicilic peste >3 g/zi și de asemenea inhibitori COX-2) și antagoniștii receptorilor angiotensinei II pot acționa sinergic, prin scăderea filtrării glomerulare. La administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu AINS există riscul apariției insuficienței renale acute. Trebuie recomandată monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

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

#### *Colesevelam chelator ai acizilor biliari*

Administrarea concomitentă de clorhidrat de colesevelam chelator ai acizilor biliari reduce expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă de olmesartan și reduce  $t_{1/2}$ . Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam reduce efectul interacțiunii dintre medicamente. Trebuie luată în considerare administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de doza de clorhidrat de colesevelam (vezi pct. 5.2).

### *Alți compuși*

După tratamentul cu un antiacid (hidroxid de aluminiu și magneziu), s-a observat o scădere ușoară a biodisponibilității olmesartanului. Administrarea concomitentă de warfarină și digoxin nu a determinat efecte asupra farmacocineticii olmesartanului.

### Efecte ale olmesartan medoxomil asupra altor medicamente

#### *Litiu*

În cursul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și antagoniști de angiotensină II, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și ale toxicității litiului. Ca urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă de olmesartan medoxomil și litiu (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea este necesară, este recomandată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

### *Alți compuși*

Compușii investigați în studiile clinice specifice la voluntari sănătoși, includ warfarina, digoxina, un antiacid (hidroxidul de magneziu și aluminiu), hidroclorotiazidă și pravastatină. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic și, în particular, olmesartanul medoxomil nu a prezentat un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei sau asupra farmacocineticii digoxinei.

*In vitro*, olmesartanul nu a avut efecte inhibitorii, clinic semnificative, asupra enzimelor citocromului uman P450, 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 și nu a avut sau a avut efecte inductoare minime 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 sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative între olmesartan și medicamentele metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450.

#### **Copii și adolescenți:**

Au fost efectuate studii de interacțiune 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 antagoniștilor receptorilor angiotensinei II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Cu toate 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 nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate pe 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, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

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 olmesartanul trece în laptele matern la om. Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Olmetec în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Olmetec 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**

Olmetec are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce și 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 Olmetec 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 amețea (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 Olmetec 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 ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>MedDRA Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări hematologice și limfatice	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
	Durere abdominală	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Enteropatie asemănătoare celei din boala celiacă (sprue) (vezi pct. 4.4)	Foarte rară
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
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	Durere	Frecvente
	Dureri toracice	Frecvente
	Edeme periferice	Frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente
	Edem facial	Mai puțin frecvente
	Astenia	Mai puțin frecvente
	Indispoziție	Mai puțin frecvente
	Letargie	Rare
Investigații diagnostice	Creșterea enzimelor hepatice	Frecvente
	Creșterea ureei serice	Frecvente
	Creșterea creatinfosfokinazei	Frecvente
	Creșterea creatininemiei	Rare

La asocierea temporară cu administrarea blocaților receptorilor de angiotensină II au fost raportate cazuri singulare de rabdomioliză.



## Informații suplimentare cu privire la grupuri speciale de populație

### *Copii și adolescenți*

Siguranța olmesartan medoxomil a fost monitorizată la 361 copii și adolescenți în vârstă de 1-17 ani, în timpul a 2 studii clinice. Deși natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu cele ale adulților, frecvența următoarelor reacții adverse este mai mare la copii:

- Epistaxis este o reacție adversă frecventă la copii (de exemplu  $\geq 1/100$  până la  $<1/10$ ), care nu a fost raportată la adulți.
- Pe parcursul celor 3 săptămâni de studiu dublu-orb, incidența tratamentului pentru amețeli și dureri de cap aproape s-a dublat la copii în vârstă de 6-17 ani în grupul cu doză mare de olmesartan medoxomil.

Profilul general de siguranță pentru olmesartan medoxomil la copii și adolescenți nu diferă semnificativ de profilul de siguranță la adulți.

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

La pacienții vârstnici, frecvența de apariție a hipotensiunii arteriale este ușor crescută, de la rară la mai puțin frecventă.

## 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

La om există informații limitate privind supradozajul. Efectul cel mai probabil al supradozajului este hipotensiunea arterială. În cazul supradozajului, pacientul trebuie monitorizat atent și tratamentul va fi simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

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

Olmесartan medoxomil este un antagonist puternic, selectiv, activ pe cale orală, al receptorului de angiotensină II (tipul AT<sub>1</sub>). Se presupune că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate de către receptorii AT<sub>1</sub>, indiferent de sursă sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) de către olmesartan determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale reninei, angiotensinei I și II și o oarecare scădere a concentrațiilor plasmatice ale aldosteronului.

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT<sub>1</sub>).

## Eficacitate clinică și siguranța

La pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere a tensiunii arteriale de lungă durată, dependentă de doză. Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială la administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

Administrat o dată pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere eficace și constantă a tensiunii arteriale, pe durata intervalului de 24 de ore dintre doze. Administrarea o dată pe zi a determinat scăderi similare ale tensiunii arteriale ca și administrarea aceleiași doze zilnice totale, divizată în două prize.

În cazul tratamentului continuu, scăderile maxime ale tensiunii arteriale se obțin după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului, deși un procent substanțial al efectului de scădere a tensiunii arteriale a fost observat, deja, după 2 săptămâni de tratament. În cazul asocierii cu hidroclorotiazida, efectul de scădere al tensiunii arteriale este aditiv, iar asocierea este bine tolerată.

Efectul olmesartanului asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul clinic randomizat cu olmesartan de prevenire a microalbuminuriei din diabet (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) care a inclus 4447 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu albuminurie normală și cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular, a investigat dacă tratamentul cu olmesartan ar putea întârzia debutul microalbuminuriei. În timpul duratei medii de urmărire de 3,2 ani, pacienții au primit fie olmesartan fie placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau a blocanților receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului în favoarea olmesartan privind obiectivul primar de timp până la debutul microalbuminuriei. După ajustarea diferențelor tensiunii arteriale această reducere a riscului nu a mai fost semnificativă statistic. Microalbuminuria a apărut la 8,2% dintre pacienții din grupul de olmesartan (178 din 2160 pacienți) și 9,8% în grupul placebo (210 din 2139).

Obiectivele secundare, evenimente cardiovasculare au avut loc la 96 de pacienți (4,3%) cu olmesartan și la 94 de pacienți (4,2%) cu placebo. Incidența mortalității cardiovasculare a fost mai mare cu olmesartan, comparativ cu tratamentul cu placebo (15 de pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în ciuda unor rate similare pentru accident vascular cerebral non-fatal (14 de pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-fatal (17 de pacienți (0,8%) comparativ cu 26 pacienți (1,2%)) și mortalitate non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală cu olmesartan a crescut numeric (26 de pacienți (1,2%) față de 15 pacienți (0,7%)), care a fost determinată în principal de un număr mai mare de evenimente cardiovasculare fatale.

În studiul clinic ORIENT (The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) s-au investigat efectele olmesartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți randomizați japonezi și chinezi și cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cu semnificație clinică. În timpul duratei medii de urmărire de 3,1 ani, pacienții au primit fie 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, boală renală în stadiu terminal, toate cauzatoare de deces), a avut loc la 116 de pacienți din grupul olmesartan (41,1%) și 129 de pacienți din grupul placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); p = 0,791). Obiectivul final compus cardiovascular secundar a apărut la 40 de pacienți tratați cu olmesartan (14,2%) și 53 de pacienți li s-a administrat placebo (18,7%). Obiectivul cardiovascular compus a inclus deces cardiovascular la 10 (3,5%) pacienții tratați cu olmesartan comparativ cu 3

(1,1%) care au primit placebo, mortalitatea generală 19 (6,7%) comparativ cu 20 (7,0%), accident vascular cerebral non-fatal 8 (2,8%) comparativ cu 11 (3,9%) și infarct miocardic non-fatal 3 (1,1%) față de respectiv 7 (2,5%).

### Copii și adolescenți

Efectele antihipertensive ale olmesartan medoxomil la copii și adolescenți au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 302 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. Populația de studiu a constat dintr-un grup de pacienți de rasă neagră de 112 pacienți și un grup rasial mixt de 190 de pacienți, inclusiv 38 de pacienți de rasă neagră. Etiologia hipertensiunii arteriale a fost predominant hipertensiune arterială esențială (87% din grupul de pacienți de rasă neagră și 67% din grupul rasial mixt). Pacienții care cântăreau 20 la <35 kg au fost randomizați la 2,5 mg (doze mici) sau 20 mg (doză mare) de olmesartan medoxomil o dată pe zi, iar pacienții care cântăreau  $\geq 35$  kg au fost randomizați la 5 mg (doze mici) sau 40 mg (doză mare) de olmesartan medoxomil o dată pe zi. Olmesartan medoxomil a redus semnificativ atât tensiunea arterială sistolică cât și cea diastolică într-un mod dependent de doză ajustată în funcție de greutate.

Olmesartan medoxomil la doze mici și la doze mari a redus semnificativ tensiunea arterială sistolică de 6.6 și 11.9 mm Hg de la valorile inițiale. Acest efect a fost observat, de asemenea în timpul celor 2 săptămâni de fază de retragere randomizat, în care ambele tensiunea arterială sistolică și diastolică a demonstrat o revenire semnificativă statistic în grupul placebo, comparativ cu grupul olmesartan. Tratamentul a fost eficace în ambele grupuri de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială primară și secundară. Așa cum s-a observat în rândul populațiilor adulte, reducerile tensiunii arteriale au fost mai mici la pacienții de culoare.

În același studiu, 59 de pacienți în vârstă de la 1 la 5 ani care cântăreau  $\geq 5$  kg au primit 0,3 mg/kg de olmesartan medoxomil o dată pe zi, timp de trei săptămâni, într-o fază deschis și apoi au fost randomizați să li se administreze olmesartan medoxomil sau placebo într-o fază dublu-orb. La sfârșitul celei de a doua săptămâni de retragere, media tensiunii sistolică/diastolică a fost 3/3 mmHg mai mică în grupul randomizat la olmesartan medoxomil; această diferență a tensiunii arteriale nu a fost semnificativă statistic (95% CI -2 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 pacienți 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

frecvențe numerice 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

Olmesartanul medoxomil este un promedicament. Acesta este transformat rapid la metabolitul activ farmacologic, olmesartan, prin intermediul esterazelor de la nivelul mucoasei intestinale și din sângele portal, în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal.

Nu a fost detectat olmesartan medoxomil netransformat sau lanț lateral de medoxomil în plasmă sau în excreții. Biodisponibilitatea absolută medie a olmesartanului, administrat sub forma farmaceutică de comprimat, a fost de 25,6%.

Media concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) a olmesartanului este atinsă în aproximativ 2 ore după administrarea pe cale orală de olmesartan medoxomil, iar concentrațiile plasmatice ale olmesartanului cresc aproximativ liniar cu creșterea dozelor orale unice, până la aproximativ 80 mg.

Alimentele au avut un efect minim asupra biodisponibilității olmesartanului și, ca urmare, olmesartanul medoxomil poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu au fost observate diferențe clinice semnificative în ceea ce privește farmacocinetica olmesartanului legate de sex.

Olmesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99,7%), dar potențialul de interacțiune clinic semnificativă, cu deplasare de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice, între olmesartan și alte substanțe active care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, administrate concomitent, este mic (fapt confirmat de absența unei interacțiuni semnificative clinic între olmesartan medoxomil și warfarină). Legarea olmesartanului de celulele sanguine este neglijabilă. Volumul mediu de distribuție, după administrarea intravenoasă, este mic (16 – 29 l).

### Biotransformare și eliminare

Clearance-ul plasmatic total al olmesartanului a fost cel obișnuit de 1,3 l/oră (CV 19%) și a fost relativ mic, comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 90 l/oră). După administrarea unei doze orale unice de olmesartan medoxomil, marcat cu  $^{14}C$ , 10%-16% din doza marcată radioactiv a fost excretată pe cale renală (cea mai mare parte în primele 24 de ore după administrarea dozei), iar restul radioactivității recuperate a fost excretat prin fecale. Pe baza biodisponibilității sistemice de 25,6%, se poate calcula că olmesartanul absorbit este eliminat atât prin excreție renală (aproximativ 40%) cât și prin excreție hepatobiliară (aproximativ 60%). Toată radioactivitatea recuperată a fost identificată ca olmesartan. Nu a fost detectat niciun alt metabolit semnificativ. Recircularea enterohepatică a olmesartanului este minimă. Deoarece un procent mare de olmesartan se excretă pe cale biliară, utilizarea la pacienții cu obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartanului este cuprins între 10 și 15 ore, după administrarea orală de doze repetate. Starea de echilibru s-a atins după administrarea primelor câteva doze și nu s-a observat acumulare suplimentară după 14 zile de administrare repetată. Clearance-ul renal este de aproximativ 0,5 - 0,7 l/oră și nu este dependent de doză .

### Farmacocinetica la grupe speciale de populație

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica olmesartan a fost studiată la pacienți hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani. Clearance-ul olmesartan la copii și adolescenți a fost similar cu cel al pacienților adulți, atunci când a fost modificat în funcție de greutatea corporală.

Nu există informații farmacocinetice disponibile la subiecții copii și adolescenți cu insuficiență renală.

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

La pacienții cu hipertensiune arterială, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, crește cu aproximativ 35% la pacienții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani) și cu aproximativ 44% la pacienții foarte vârstnici (cu vârsta  $\geq 75$  ani), comparativ cu grupa de vârstă mai tânără (vezi pct. 4.2). Aceasta creștere a ASC poate avea o parțială legătură cu reducerea medie a funcției renale la această grupă de pacienți.

*Insuficiență renală:*

La pacienții cu insuficiență renală, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, a crescut cu 62%, 82% și cu 179% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control (vezi pct. 4.2, 4.4).

*Insuficiență hepatică:*

După administrare orală a unei doze unice, valorile ASC ale olmesartanului au fost cu 6% și 65% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. După 2 ore de la administrarea dozei, fracțiunea nelegată de olmesartan la voluntarii sănătoși, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, a fost de 0,26%, 0,34%, respectiv 0,41%. După administrarea de doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartanului a fost, din nou, cu aproximativ 65% mai mare comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. Valorile medii ale  $C_{max}$  a olmesartanului au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică și la voluntarii sănătoși. Olmesartanul medoxomil nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4).

## **Interacțiuni medicamentoase**

*Colesevelam chelator ai 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 reducerea cu 39% a ASC de olmesartan. Efecte mai mici, reducerea cu 4% a  $C_{max}$  și reducerea cu 15% a ASC s-au observat când olmesartan medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru olmesartan fost redus cu 50-52%, indiferent dacă sunt administrate concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct. 4.5).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La șobolani și câini, în studiile de toxicitate cronică olmesartanul medoxomil a demonstrat efecte similare altor antagoniști ai receptorului de  $AT_1$  și ale altor inhibitori ai ECA: creșterea uremiei (CPU) și creatininemiei (prin modificări funcționale la nivelul rinichilor determinate de blocarea receptorilor  $AT_1$ ); reducerea greutateii inimii; scăderea parametrilor hematologici eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit); dovezi histologice de leziune renală (leziuni degenerative ale epiteliului renal, subțierea membranei bazale, dilatație tubulară). Aceste reacții adverse provocate de acțiunea farmacologică a olmesartanului medoxomil s-au înregistrat, de asemenea, în studiile preclinice cu alți antagoniști ai receptorului  $AT_1$  și cu alți inhibitori ai ECA și pot fi reduse de administrarea orală simultană de clorură de sodiu.

La ambele specii, a fost observată creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, care sunt un efect tipic al clasei inhibitorilor ECA și ai altor antagoniști ai receptorului  $AT_1$ , par să nu aibă nicio semnificație clinică.

*In vitro*, similar altor antagoniști ai receptorului  $AT_1$ , s-a demonstrat faptul că olmesartanul medoxomil crește incidența ruperii cromozomilor din culturile celulare. În câteva studii *in vivo* cu olmesartan medoxomil administrat în doze orale foarte mari, de până la 2000 mg/kg, nu s-au observat efecte relevante. Totalitatea datelor unui program restrâns de testare a genotoxicității sugerează faptul că

olmesartanul medoxomil este puțin probabil să exercite efecte genotoxice, în condițiile utilizării clinice.

Într-un studiu cu durata de 2 ani, efectuat la șobolani precum și într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci transgenici, în 2 etape a câte 6 luni, nu s-a dovedit potențialul carcinogen al olmesartanului medoxomil.

În studiile reproductive efectuate la șobolani, olmesartanul medoxomil nu a afectat fertilitatea și nu există nicio dovadă de efect teratogen. Ca și în cazul altor antagoniști ai angiotensinei II, supraviețuirea puilor a fost redusă după expunerea la olmesartan medoxomil și s-a observat dilatația bazinetului renal, după expunerea femelelor în ultima parte a sarcinii și în timpul perioadei de alăptare. Ca și în cazul altor medicamente antihipertensive, s-a demonstrat faptul că olmesartanul medoxomil este mai toxic la femelele gestante de iepure decât la femelele gestante de șobolan, dar, cu toate acestea, nu există niciun indiciu de fetotoxicitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție  
Hidroxiopropilceluloză  
Stearat de magneziu

#### Film:

Dioxid de titan (E 171)  
Talc  
Hipromeloză

### **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 pentru păstrare.

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

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

LABORMED PHARMA S.A.

B-dul Theodor Pallady, nr. 44B, sector 3, București, România

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

12684/2019/01

12685/2019/01

12686/2019/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .