

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olmetec Plus	20 mg + 12,5 mg	tabletki powlekane
Olmetec Plus	20 mg + 25 mg	tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Olmetec Plus 20 mg + 12,5 mg tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Olmetec Plus 20 mg + 25 mg tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Olmetec Plus 20 mg + 12,5 mg tabletki powlekane: czerwono-żółte, okrągłe, tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym symbolem C22.

Olmetec Plus 20 mg + 25 mg tabletki powlekane: różowawe, okrągłe, tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym symbolem C24.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Olmetec Plus, produkt leczniczy złożony, łączy działanie obu substancji czynnych i jest wskazany do stosowania przez pacjentów, u których nie można odpowiednio kontrolować ciśnienia krwi tylko przy użyciu olmesartanu medoksomilu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Olmetec Plus nie jest przeznaczony do stosowania jako lek pierwszego rzutu, ale jest wskazany dla pacjentów, u których dawka 20 mg olmesartanu medoksomilu nie zapewnia dostatecznej kontroli ciśnienia krwi. Olmetec Plus jest podawany raz na dobę, z posiłkiem lub bez.

Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę leczenia z monoterapii 20 mg olmesartanu medoksomilu na leczenie preparatem złożonym o skojarzonym działaniu obu składników pamiętając, iż maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia olmesartanem medoksomilu (patrz punkt 5.1). Zalecany jest indywidualny dobór dawki preparatu złożonego, w zależności od dawki hydrochlorotiazydu w preparacie złożonym. Preparat Olmetec Plus tabletki powlekane 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu może być podawany pacjentom, których ciśnienie krwi nie jest w sposób odpowiedni kontrolowane przez leczenie wyłącznie olmesartanem medoksomilu w dawce 20 mg.

Preparat Olmetec Plus tabletki powlekane 20 mg olmesartanu medoksomilu + 25 mg hydrochlorotiazydu może być podawany pacjentom, których ciśnienie krwi nie jest w sposób odpowiedni kontrolowane przez leczenie preparatem Olmetec Plus tabletki powlekane 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 20 mg olmesartanu medoksomilu i 25 mg hydrochlorotiazydu w postaci złożonego produktu leczniczego.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Pacjentom w podeszłym wieku zaleca się takie samo dawkowanie złożonego produktu leczniczego jak dla osób dorosłych.

Niewydolność nerek

Jeżeli Olmetec Plus jest stosowany przez pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min), zalecana jest okresowa kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4). Olmetec Plus jest przeciwwskazany dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność wątroby

Nie zaleca się stosowania preparatu Olmetec Plus u pacjentów z niewydolnością wątroby z uwagi na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4, 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Olmetec Plus u dzieci i młodzieży do 18 roku życia nie zostały ustalone. Leczenie dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu (patrz punkt 6.1) lub inne substancje będące pochodnymi sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu).

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Oporna na leczenie hipokalemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia.

Ciężka niewydolność wątroby, cholestaza i zaburzenia, w których przebiegu występuje niedrożność dróg żółciowych.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości krwi krążącej:

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i(lub) z niedoborem sodu w organizmie spowodowanym intensywnym leczeniem diuretycznym, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami może, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku, wystąpić objawowe niedociśnienie. Stany te należy wyrównać przed podaniem Olmetec Plus.

Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:

U pacjentów, u których napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np.: pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie lekami wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczności lub sporadycznie ostrej niewydolności nerek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek

u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych preparatami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Niewydolność nerek i stan po przeszczepie nerki:

Preparatu Olmetec Plus nie powinni stosować pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i < 60 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże u tych pacjentów Olmetec Plus należy podawać ostrożnie; zalecane jest wykonywanie okresowej kontroli stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. W przypadku pogorszającego się stanu czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego. Brak jest doświadczenia z podawaniem Olmetec Plus pacjentom po niedawno przebytej operacji przeszczepu nerki.

Niewydolność wątroby:

Obecnie istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu olmesartanem medoksomilu pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby oraz nie ma jakiegokolwiek doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dodatkowo niewielkie zmiany równowagi płynów i elektrolitów występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby. Z tego powodu nie zaleca się podawania Olmetec Plus pacjentom z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2). Przeciwwskazane jest stosowanie leku Olmetec Plus przez pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3, 5.2).

Stenoza aortalna lub mitralna; kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu:

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową.

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego powodu nie zaleca się stosowania preparatu Olmetec Plus u tych pacjentów.

Wpływ na metabolizm i funkcje wewnętrzwydzielnicze:

Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5). W czasie leczenia tiazydami utajona cukrzyca może przejść w jawną cukrzycę.

Wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

Zaburzenia elektrolitowe:

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi w odpowiednich odstępach czasowych.

Tiazydy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodnej lub elektrolitowej i powodować powstanie hipokalemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Objawy ostrzegające o zaburzeniach równowagi wodnej lub elektrolitowej to suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśni, hipotonia, skąpomocz, częstoskurcz i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

Największe ryzyko wystąpienia hipokalemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów, u których dochodzi do gwałtownego zwiększonego wydalania moczu, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5). Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład preparatu Olmetec Plus, na receptory angiotensyny II (AT₁), może wystąpić hiperkalemia, szczególnie przy współistniejącej niewydolności nerek i/lub niewydolności serca i cukrzycy. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi pacjentów należących do wyżej wymienionych grup podwyższonego ryzyka. Należy zachować ostrożność przy podawaniu diuretyków oszczędzających potas, suplementacji potasu, stosowaniu substytutów soli kuchennej zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) łącznie z preparatem Olmetec Plus (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że olmesartan medoksomilu może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest ogólnie łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przejściowy i niewielki wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi mimo braku rozpoznanych zaburzeń przemiany wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być ukryta nadczynność przytarczyc. W tej sytuacji należy przerwać podawanie leku i przeprowadzić badanie czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

W czasie upałów u pacjentów ze skłonnością do obrzęków może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Lit:

Podobnie jak w przypadku innych leków zawierających jako substancje czynne tiazydy oraz antagonistów receptora angiotensyny II, nie zaleca się jednoczesnego podawania soli litu i preparatu Olmetec Plus (patrz punkt 4.5.).

Różnice rasowe:

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu jest nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie, w populacji pacjentów rasy czarnej, nadciśnienia tętniczego z małym stężeniem reniny.

Test antydopingowy:

Hydrochlorotiazyd wchodzący w skład leku Olmetec Plus może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Inne:

W uogólnionych (zaawansowanych) zmianach miażdżycowych krwionośnych naczyń tętniczych, pacjenci z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobą naczyniową mózgu w sytuacji nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi, są narażeni na wystąpienie zawału serca lub niedokrwiennego udaru mózgu.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie.

Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się układowego tocznia rumieniowatego przy stosowaniu tiazydowych leków moczopędnych.

Ten lek zawiera w składzie laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem aktywności laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje dotyczące zarówno olmesartanu medoksomilu jak i hydrochlorotiazydu

Nie zaleca się łącznego podawania

Soli litu:

W czasie jednoczesnego podawania soli litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę i rzadziej z antagonistami receptora angiotensyny II opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz wzrost jego toksyczności. Dodatkowo, klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów i w związku z tym ryzyko zatrucia litem może rosnać. Z tego powodu nie zalecane jest stosowanie połączenia preparatu Olmetec Plus z solami litu (patrz punkt 4.4). Jeśli połączenie takie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Łączne podawanie wymaga zachowania ostrożności

Baklofen:

Może wystąpić nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy (> 3 g / dobę), inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać efekt obniżania ciśnienia krwi powodowany działaniem tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnieni pacjenci lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) łączne podawanie antagonistów angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego takie połączenia powinny być podawane z ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć potrzebę kontroli czynności nerek po rozpoczęciu łącznego leczenia oraz okresowo w późniejszym czasie.

Należy wziąć pod uwagę przy łącznym stosowaniu

Amifostyn:

Może wystąpić nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Działanie obniżające ciśnienie krwi preparatu Olmetec Plus może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne:

Może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej.

Potencjalne interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu

Nie zaleca się łącznego podawania

Produktów leczniczych wpływających na stężenie potasu:

W oparciu o doświadczenie ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, można oczekiwać wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi podczas jednoczesnego stosowania olmesartanu medoksomilu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami uzupełniającymi niedobory potasu, substytutami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna, inhibitory ACE) (patrz punkt 4.4). Jeżeli leki, które wpływają na stężenie potasu mają zostać przepisane przez lekarza w połączeniu z Olmetec Plus, zalecane jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Dodatkowe informacje:

Po leczeniu preparatami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenek glinowo-magnezowy) obserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności olmesartanu.

Olmesartan medoksomilu nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę ani farmakodynamikę warfaryny ani na farmakokinetykę digoksyny.

Łączne podawanie olmesartanu medoksomilu z prawastatyną u zdrowych osobników nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnego z leków.

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie hamującego wpływu na ludzkie enzymy cytochromu P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczura. Z tego powodu nie należy oczekiwać żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

Potencjalne interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:

Utrata potasu powodowana przez hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4) może zostać nasilona przez łączne podawanie innych produktów leczniczych prowadzących do utraty potasu i hipokalemii (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalenie potasu, leki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sodowa penicylina G lub pochodne kwasu salicylowego). W związku z tym ich łączne stosowanie nie jest zalecane.

Łączne podawanie wymaga zachowania ostrożności

Sole wapnia:

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do wzrostu stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na jego zmniejszone wydalenie. Jeżeli istnieje konieczność stosowania suplementacji wapnia, należy kontrolować jego stężenie w surowicy krwi pacjenta i odpowiednio do wyniku modyfikować dawkę wapnia.

Żywiec - cholestyramina i kolestypol:

Żywiec jonowymienne wpływają ujemnie na wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Glikozydy naparstnicy:

Hipokalemia lub hipomagnezemia spowodowana działaniem hydrochlorotiazydu może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi:

Okresowa kontrola stężenia potasu we krwi i badanie EKG zalecane jest przy podawaniu preparatu Olmetec Plus z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu we krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń rytmu serca), oraz z lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (dotyczy niektórych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca), ponieważ hipokalemia jest czynnikiem sprzyjającym powstawaniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwartmyczne z klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartmyczne z klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- niektóre leki przeciwpchotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperidol, droperidol).
- inne (np. beprydyl, cizapryd, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina IV).

Niedepolaryzujące leki zwioczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna):

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwioczających.

Leki o działaniu przeciwholinolitycznym (np. atropina, biperiden):

Prowadzą do zwiększenia dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych przez zwolnienie motoryki jelit oraz szybkości opróżniania żołądka.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina):

Leczenie tiazdem może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczna może okazać się modyfikacja dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Metformina:

Należy ostrożnie stosować metforminę ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.

Beta blokery i diazoksyd:

Tiazidy mogą nasilać hiperglikemiczne działanie beta blokerów i diazoksydu.

Aminy presyjne (podnoszące ciśnienie krwi) (np. noradrenalina):

Efekt działania amin presyjnych może być zmniejszony.

Leki stosowane w leczeniu dny moczowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurinol):

Modyfikacja dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem może być konieczna, gdyż hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Łączne podawanie tiazidu i allopurinolu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na ten ostatni.

Amantadyna:

Tiazidy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

Leki o działaniu cytotoksycznym (np. cyklofosfamid, metotreksat):

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku (mielosupresyjne).

Salicylany:

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów hydrochlorotiazyd może nasilać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Metyldopa:

Opisywano pojedyncze przypadki anemii hemolitycznej po łącznym stosowaniu hydrochlorotiazydu i metyldopy.

Cyklosporyny:

Łączne podawanie z cyklosporynami może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań charakterystycznych dla dny moczanowej.

Tetracykliny:

Tetracykliny podawane łącznie z lekami tiazydowymi zwiększają ryzyko wzrostu stężenia mocznika w osoczu krwi. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża (patrz punkt 4.3):

Preparat Olmetec Plus nie powinien być stosowany w czasie pierwszego trymestru ciąży. Przed planowaną ciążą należy dokonać zmiany na odpowiednie inne leczenie.

W przypadku stwierdzenia ciąży należy niezwłocznie odstawić Olmetec Plus. Stosowanie leku Olmetec Plus jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Olmetec Plus u ciężarnych kobiet. Badania mieszaniny olmesartan medoksomilu/ hydrochlorotiazyd przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na istnienie działania teratogennego; jednakże badania te wykazały toksyczny wpływ na płód (patrz punkt 5.3).

W czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży leki działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna mogą powodować uszkodzenie płodu i zaburzenia u noworodka (niedociśnienie, pogorszenie czynności nerek, skąpomocz i/lub bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu), a nawet prowadzić do obumarcia płodu lub śmierci noworodka. Opisywano także przypadki niedorozwoju płuc, wady twarzoczaszki i przykurcze kończyn. Badania olmesartanu medoksomilu przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych wykazały ponadto, że może on powodować uszkodzenie nerek w późnym okresie płodowym i u noworodka. Mechanizm tych działań prawdopodobnie jest wynikiem farmakologicznego wpływu na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać objętość osocza krwi i maciczno-łożyskowy przepływ krwi. Tiazydy przechodzą przez barierę łożyskową i wykryto je w krwi pępowinowej. Mogą powodować zaburzenia elektrolitowe u płodu i być może inne działanie, które obserwowano u dorosłych. Po leczeniu matek tiazydami opisywano przypadki małopłytkowości u noworodków i żółtaczkę u płodów lub noworodków.

Jeżeli lek był stosowany od drugiego trymestru ciąży należy wykonać ultrasonograficzne badania czaszki płodu i działania jego nerek.

Laktacja (patrz punkt 4.3):

Olmesartan przenika do mleka samic szczurzych, aczkolwiek nie wiadomo, czy olmesartan przenika do mleka kobiet karmiących. Tiazydy przenikają do mleka kobiet i mogą hamować laktację. Dlatego stosowanie preparatu Olmetec Plus w czasie laktacji jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią lub odstawienia leku, biorąc pod uwagę znaczenie leku dla matki.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu Olmetec Plus na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. W aspekcie prowadzenia pojazdów mechanicznych lub

obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy brać pod uwagę możliwość okazjonalnego wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia u pacjentów leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi.

4.8 Działania niepożądane

Olmesartan medoksomilu + hydrochlorotiazyd:

W badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1155 pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomilu + hydrochlorotiazyd w dawkach 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg oraz 466 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 21 miesięcy, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej preparatem złożonym zawierającym olmesartan medoksomilu + hydrochlorotiazyd była podobna do występującej w grupie kontrolnej. Także częstość odstawiania leku z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna dla preparatu złożonego olmesartan medoksomilu + hydrochlorotiazyd 20 mg + 12,5 mg – 20 mg + 25 mg (2%) i placebo (3%). Wydaje się, że całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych preparatem złożonym olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd w stosunku do grupy kontrolnej była niezwiązana z wiekiem (<65 lat w porównaniu z ≥ 65 lat), płcią ani rasą, chociaż częstość występowania zawrotów głowy była większa u pacjentów w wieku >75 lat.

Najczęstszym i jedynym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych preparatem złożonym olmesartan medoksomilu + hydrochlorotiazyd 20 mg + 12,5 mg – 20 mg + 25 mg, którego częstość występowania była wyższa niż w grupie kontrolnej, o co najmniej 1%, były zawroty głowy (2,6% w grupie pacjentów leczonych preparatem złożonym olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd 20 mg + 12,5 mg – 20 mg + 25 mg i 1,3% w grupie kontrolnej).

Zdarzenia niepożądane o potencjalnym znaczeniu klinicznym wymieniono poniżej, klasyfikując je według wpływu na konkretny układ narządów. Częstości występowania zdefiniowano jako: często ($\geq 1/100$, <1/10), niezbyt często ($\geq 1/1000$, <1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: Hiperurykemia, hipertriglicerydemia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Zawroty głowy

Niezbyt często: Omdlenia

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: Kołatania serca

Zaburzenia naczyń:

Niezbyt często: Hipotonia, hipotonia ortostatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Wysypka, wyprysk

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Zmęczenie

Niezbyt często: Osłabienie

Badania:

Niezbyt często: Spadek stężenia potasu we krwi, wzrost stężenia potasu we krwi, wzrost stężenia wapnia we krwi, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia lipidów we krwi

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych, istotne klinicznie zmiany standardowych parametrów laboratoryjnych rzadko były związane ze stosowaniem preparatu złożonego olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd.

W czasie leczenia preparatem zawierającym olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd obserwowano niewielki wzrost stężenia kwasu moczowego, azotu mocznikowego we krwi i stężenia kreatyniny i niewielki spadek stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu.

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników:

Działania niepożądane opisywane wcześniej dla obu substancji czynnych preparatu Olmetec Plus mogą stanowić działania niepożądane tego preparatu, nawet jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych, w których stosowano ten produkt.

Olmesartan medoksomilu:

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone po wprowadzeniu leku do obrotu. Sklasyfikowano je według wpływu na konkretny układ narządów i wymieniono według częstości występowania zgodnie z następującym opisem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) łącznie z pojedynczymi przypadkami.

<i>Klasyfikacja układowa</i>	<i>Bardzo rzadko</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty, bóle głowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, osutka, wysypka. Reakcje alergiczne: obrzęk naczynio-ruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek (patrz również na poniższe badania)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie, senność, złe samopoczucie
Badania	Nieprawidłowe parametry czynności nerek: wzrost stężenia kreatyniny i mocznika we krwi. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Badania kliniczne

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w których oceniano monoterapię, całkowita częstość występowania zależnych od leczenia zdarzeń niepożądanych była prawie jednakowa u pacjentów leczonych olmesartanem medoksomilu (42,4 %) i u pacjentów przyjmujących placebo (40,9 %).

W kontrolowanych placebo badaniach, w których oceniano monoterapię, jedyną niepożądaną reakcją związaną jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomilu

i 0,9% wśród przyjmujących placebo).

Po długotrwałym (2-letnim) leczeniu olmesartanem medoksomilu w dawce 10 - 20 mg na dobę, odsetek pacjentów wykluczonych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosił 3,7%.

Następujące zdarzenia niepożądane były zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych, w których stosowano olmesartan medoksomilu (dotyczą badań zarówno z aktywną kontrolą jak i z placebo), bez względu na związek z lekiem lub częstość występowania w odniesieniu do placebo. Uszeregowano je pod względem układu, którego dotyczą lub częstości występowania definiowanego tak jak powyżej:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Zawroty głowy o niewielkim nasileniu

Niezbyt często: Zawroty głowy

Zaburzenia serca i naczyń:

Rzadko: Niedociśnienie

Niezbyt często: Dławica piersiowa

Zaburzenia oddechowe:

Często: Zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie, gardła, katar

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Często: Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nieżyt żołądkowo-jelitowy, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Często: Zapalenie stawów, bóle kręgosłupa, bóle kostne

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Często: Krwimocz, zakażenia układu moczowego

Zaburzenia ogólne:

Często: Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból

Parametry laboratoryjne

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających monoterapię, następujące objawy występowały nieco częściej u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomilu, w porównaniu z placebo: hipertriglicerydemia (2,0% w porównaniu z 1,1%) i podwyższona aktywność fosfokinazy kreatyny (1,3% w porównaniu z 0,7%).

Zdarzenia niepożądane zdefiniowane na podstawie wyników badań laboratoryjnych, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych, w których stosowano olmesartan medoksomilu (w tym badania bez kontroli placebo), bez względu na związek z lekiem lub częstość występowania w odniesieniu do placebo, obejmowały zdarzenia wymienione poniżej:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: Wzrost aktywności fosfokinazy kreatyny, hipertriglicerydemia, hiperurykemia

Rzadko: Hiperkaliemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: Wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd może powodować lub nasilać zmniejszenie wypełnienia łożyska naczyniowego, co może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niepożądane opisywane w przypadku stosowania samego hydrochlorotiazidu obejmują:

Zakażenia i infestacje:

Rzadko: Zapalenie ślinianek

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszona czynność szpiku kostnego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: Hiperglikemia, glikozuria, hiperurykemia, zaburzenia elektrolitowe (obejmujące hiponatremię, hipomagnezmię, hipochloremię, hipokalemię i hiperkalcemię), wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów

Niezbyt często: Jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne:

Rzadko: Niepokój, depresja, zaburzenia snu, apatia

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Uczucie zawrotów głowy, stan splątania

Niezbyt często: Osłabione łaknienie

Rzadko: Parestezja, drgawki

Zaburzenia oka:

Rzadko: Widzenie na żółto, przejściowe nieostre widzenie, zmniejszone wytwarzanie łez

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: Zawroty głowy

Zaburzenia sercowo-naczyniowe:

Niezbyt często: Hipotonia ortostatyczna

Rzadko: Zaburzenia rytmu serca, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), zakrzepica, zatorowość

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: Dusznosc (włączając duszność spowodowaną przez śródmiąższowe zapalenie płuc i obrzęk płuc)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Często: Podrażnienie żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, wzdęcia i ból brzucha

Rzadko: Zapalenie trzustki

Bardzo rzadko: Porażenna niedrożność jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: Żółtaczką (wynikającą z wewnątrzwątrobowej cholestazy), ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka

Rzadko: Skórne reakcje przypominające toczень rumieniowaty, ponowne uczynnienie skór nego tocznia rumieniowatego, reakcje anafilaktyczne, toksyczna martwica naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i mięśni:

Rzadko: Skurcz mięśni, osłabienie mięśni, niedowład

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: Zaburzenia czynności nerek, wzrost stężenia w surowicy krwi substancji, które są normalnie wydalone z moczem (kreatyniny, mocznika), śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: Zaburzenia wzrodu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Osłabienie, ból głowy i zmęczenie

Rzadko: Gorączka

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących swoistych efektów przedawkowania preparatu Olmetec Plus oraz leczenia przedawkowania. Pacjenta należy poddać ścisłej kontroli, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywoływanie wymiotów i/lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania użyteczny może być węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia krwi pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić niedobory soli i płynów krążących w łożysku naczyniowym.

Uważa się, że najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania olmesartanu są niedociśnienie krwi i tachykardia; może wystąpić także bradykardia. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokalemią, hipochloremią) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy. Najczęstszymi oznakami i objawami przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może prowadzić do skurczu mięśni i/lub zwiększyć zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwwarytmicznych.

Brak informacji dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu czy hydrochlorotiazydu poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne,
Kod ATC C09D A08

Olmetec Plus jest preparatem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, olmesartan medoksomilu i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Obie substancje czynne w powyższym połączeniu wywierają addytywne działanie obniżające ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każda z substancji podawana osobno.

Preparat Olmetec Plus podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia krwi przez 24 godziny, między kolejnymi dawkami leku.

Olmesartan medoksomilu jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczyniowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron

i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działania angiotensyny II obejmują skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wytwarzania i uwalniania aldosteronu, pobudzenie pracy serca i wchłanianie zwrotne sodu w nerkach. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II, zależne od pobudzenia receptora AT₁ (skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu), w tkankach mięśni gładkich i nadnerczy. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła i szlaku produkcji angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu do receptorów angiotensyny II (AT₁) prowadzi do wzrostu w osoczu stężenia reniny i angiotensyny I i II oraz niewielkiego spadku osoczkowego stężenia aldosteronu.

W leczeniu nadciśnienia olmesartan medoksomilu prowadzi do zależnego od dawki, długotrwałego obniżenia tętniczego ciśnienia krwi. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia oraz nadciśnienia z odbicia po nagłym zaprzestaniu leczenia.

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

Podczas ciągłego leczenia, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi następuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie krwi zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm hipotensyjnego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, wzrostu aktywności reniny w osoczu i wzrostu wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji zwiększonej utraty potasu i wodorowęglanów z moczem i spadku stężenia potasu w surowicy krwi. W oddziaływaniu renina aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego łączne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II prowadzi do odwrócenia utraty potasu związanej z tiazydowymi lekami moczopędnymi. W przypadku hydrochlorotiazydu początek działania moczopędnego występuje po około 2 godzinach od podania leku, maksymalny efekt po około 4 godzinach, natomiast jego działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długoterminowa monoterapia hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko umieralności i chorobowości sercowo-naczyniowej.

Połączenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu wywołuje addycyjne obniżenie ciśnienia krwi. Efekt tego działania zazwyczaj wzrasta wraz ze wzrostem dawki każdego składnika leku. W analizie całościowej badań kontrolowanych placebo podawanie preparatów złożonych zawierających 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg olmesartanu medoksomilu/hydrochlorotiazydu prowadziło średnio, po odjęciu efektu placebo, do obniżenia skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi, odpowiednio o 12/7 mm Hg i 16/9 mm Hg. Wiek i płeć nie miały klinicznie istotnego wpływu na wynik leczenia preparatem złożonym olmesartan medoksomilu /hydrochlorotiazyd.

Podawanie dodatkowo 12,5 mg i 25 mg hydrochlorotiazydu pacjentom, dla których 4-tygodniowa monoterapia 20 mg olmesartanu medoksomilu okazała się niewystarczająca, prowadziło do obniżenia skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi, mierzonego przy zastosowaniu 24 godzinnego ambulatoryjnego monitorowania, odpowiednio o 7/5 mm Hg i 12/7

mm Hg, a mierzonego w konwencjonalny sposób odpowiednio o 11/10 mm Hg i 16/11 mm Hg, w porównaniu ze stanem wyjściowym odnoszącym się do monoterapii olmesartanem medoksomilu.

Skuteczność leczenia preparatem złożonym zawierającym olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd badano w czasie trwającego 1 rok leczenia. Wycofanie terapii olmesartanem medoksomilu, z lub bez jednoczesnej terapii hydrochlorotiazylem, nie prowadziło do nadciśnienia z odbicia.

Wpływ stosowania leku złożonego olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd na umieralność i chorobowość sercowo-naczyniową jest obecnie nieznany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja i dystrybucja

Olmesartan medoksomilu jest prolekiem. Ulega szybkiemu przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, olmesartanu, pod wpływem działania esteraz w błonie śluzowej jelita oraz w krwi żyły wrotnej w czasie absorpcji z przewodu pokarmowego. Nie wykryto samego olmesartanu medoksomilu ani łańcuchów bocznych cząsteczki medoksomilu w osoczu krwi ani wydzielinach organizmu. Średnia bezwzględna biodostępność olmesartanu podanego w postaci tabletek wynosiła 25,6%.

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

Posiłki mają minimalny wpływ na biodostępność olmesartanu i z tego powodu olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

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

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

Hydrochlorotiazyd:

Po doustnym podaniu olmesartanu medoksomilu w połączeniu z hydrochlorotiazylem czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazylu (T_{max}) wynosi średnio 1,5 do 2 godzin od podania dawki leku. Hydrochlorotiazyd w 68% wiąże się z białkami osocza krwi, a jego rzeczywista objętość dystrybucji wynosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Olmesartan medoksomilu:

Całkowity klirens osocza wynosił zazwyczaj 1,3 l/godz (CV, 19%) i był stosunkowo wolny w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu znakowanego węglem ^{14}C , 10 - 16% podanej radioaktywności wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę odzyskanej radioaktywności wykrywano w kale. W oparciu o ogólnoustrojową dostępność wynoszącą 25,6% można wnioskować, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%) jak i poprzez wydalanie wątrobowo-żółciowe (około 60%). Cała wykryta radioaktywność pochodziła

z olmesartanu. Nie wykryto żadnego innego istotnego metabolitu. Krążenie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, stosowanie tego leku u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po wielokrotnym doustnym podaniu olmesartanu, jego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wahał się między 10 a 15 godzinami. Stężenie w stanie stacjonarnym olmesartan osiągał po podaniu pierwszych kilku dawek i nie obserwowano dalszej kumulacji po 14 dniach ciągłego podawania. Klirens nerkowy olmesartanu wynosił około 0,5 – 0,7 l/godz. i był niezależny od dawki.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie człowieka i jest wydalany niemalże całkowicie do moczu jako niezmieniona substancja czynna. Około 60% podanej doustnej dawki ulega eliminacji w postaci niezmienionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250 – 300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji hydrochlorotiazidu wynosi 10 – 15 godzin.

Olmetec Plus

Dostępność ogólnoustrojowa hydrochlorotiazidu zmniejsza się o 20% po jego łącznym podaniu z olmesartanem medoksomilu, ale ten niewielki spadek nie ma znaczenia klinicznego. Kinetyka olmesartanu nie zmienia się po łącznym podaniu z hydrochlorotiazidem.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, AUC olmesartanu w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 35% (pacjenci w podeszłym wieku 65 – 75 lat) i o około 44% (pacjenci w bardzo podeszłym wieku > 75 lat), w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 4.2). Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazidu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych pacjentów jak i z nadciśnieniem, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Niewydolność nerek:

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, AUC olmesartanu w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 62%, 82% i 179% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi osobami w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2, 4.4). Okres półtrwania hydrochlorotiazidu ulega wydłużeniu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby:

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki, wartości AUC olmesartanu były o 6% i 65% wyższe odpowiednio u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla zdrowych osób z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła 0,26%, 0,34% i 0,41%, odpowiednio u zdrowych osób, pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby i pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie wykonano badań olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.4). Niewydolność wątroby nie wpływa w znaczącym stopniu na farmakokinetykę hydrochlorotiazidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny potencjał preparatu złożonego olmesartan medoksomilu /hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności po podawaniu wielokrotnych dawek doustnych przez okres do sześciu miesięcy szczurom i psom.

Podobnie jak w przypadku każdej pojedynczej substancji czynnej produktu leczniczego jak i innych leków z tej grupy, głównym narządem, na który połączenie wywierało działanie toksyczne była nerka. Preparat złożony zawierający olmesartan medoksomilu /hydrochlorotiazyd powodował czynnościowe zmiany w nerkach (wzrost azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy krwi). Wysokie dawki powodowały wtórne zmiany zwyrodnieniowe kanalików i regeneracyjne w nerkach szczurów i psów, prawdopodobnie na skutek zmian przepływu krwi przez nerkę (zmniejszenia perfuzji nerki będące wynikiem niedociśnienia, z niedotlenieniem kanalików nerkowych i zwyrodnieniem komórek kanalików). Dodatkowo, połączenie olmesartan medoksomilu /hydrochlorotiazyd powodowało obniżenie parametrów dotyczących elementów morfotycznych krwi (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu) oraz zmniejszenie masy serca u szczurów. Efekty te obserwowano także w przypadku innych antagonistów receptora AT_1 i inhibitorów ACE. Wydaje się, że są one wywoływane przez działanie farmakologiczne wysokich dawek olmesartanu medoksomilu i wydaje się, że nie są istotne u ludzi w zalecanych dawkach terapeutycznych.

Badania toksycznego wpływu na materiał genetyczny, przeprowadzone z zastosowaniem produktu złożonego z olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazidu, jak również obu substancji osobno, nie wykazały żadnych istotnych klinicznie cech aktywności genotoksycznej.

Nie badano potencjalnych właściwości rakotwórczych połączenia olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd, ponieważ podczas stosowania w warunkach klinicznych obu składników leku osobno, nie stwierdzono ich rakotwórczego działania.

Nie obserwowano działania teratogennego u myszy ani szczurów, którym podawano połączenia olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd. Jak można było oczekiwać, lek z tej grupy wywierał toksyczne działanie na płód u szczurów, na co wskazuje istotnie obniżona masa ciała płodów, gdy ciężarne samice otrzymywały preparaty złożone olmesartan medoksomilu/hydrochlorotiazyd (patrz punkty 4.3 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Talk

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z OPA/Al/PVC/Al w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek powlekanych w blistrach.

Opakowania do stosowania w lecznictwie zamkniętym zawierające: 10, 50 i 500 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku.

6.6 Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
1611 Luksemburg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olmotec Plus 20 mg + 12,5 mg tabletki powlekane: 15492

Olmotec Plus 20 mg + 25 mg tabletki powlekane: 15493

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

29.04.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.07.2012 r.