

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polmetiaz, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Polmetiaz, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polmetiaz, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesaratanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera 224 mg laktozy jednowodnej.

Polmetiaz, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesaratanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera 224 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Polmetiaz, 40 mg + 12,5 mg: jasnożółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

Polmetiaz, 40 mg + 25 mg: jasnoróżowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem ”-”, na jednej stronie. Linia podziału na tabletkce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt złożony Polmetiaz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania olmesartanu medoksomilu w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg to jedna tabletki na dobę.

Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania olmesartanu medoksomilu w dawce 40 mg w monoterapii.

Polmetiaz o mocy 40 mg + 25 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg.

Dla wygody, u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach, można zastosować produkt złożony Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg, zawierający obie substancje czynne w takich samych dawkach, jak w oddzielnych tabletkach.

Produkt leczniczy Polmetiaz może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest taka sama dawka produktu złożonego jak u pacjentów dorosłych. Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Polmetiaz jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) to 20 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, z powodu ograniczonego doświadczenia ze stosowaniem większych dawek w tej grupie pacjentów. Zalecane są okresowe kontrole.

Zatem produkt leczniczy Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazany we wszystkich stopniach zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 5.2). Ścisłe monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek jest wskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana początkowa dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna nie powinna być większa niż 20 mg raz na dobę. Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Produkt leczniczy Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 5.2), cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletkę należy połykać popijając dostateczną ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki nie należy żuć. Tabletkę powinna być przyjmowana codziennie o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne pochodne sulfonamidu (ponieważ hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

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

Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów. Niedobory te należy wyrównać przed podaniem produktu Polmetiaz.

Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie mięśni gładkich naczyń 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 innymi lekami wpływającymi na ten układ wiązało się z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczju lub, w rzadkich przypadkach, ostrej niewydolności nerek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki leczonych produktami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Nie wolno stosować produktu leczniczego Polmetiaz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$).

Maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $30\text{-}60 \text{ ml/min}$) to 20 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę. U tych pacjentów produkt złożony Polmetiaz o mocy $20 \text{ mg} + 12,5 \text{ mg}$ i $20 \text{ mg} + 25 \text{ mg}$ należy stosować ostrożnie i okresowo kontrolować stężenie potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem diuretyków tiazydowych. Jeśli zaburzenia czynności nerek będą się nasilać, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego.

Polmetiaz o mocy $40 \text{ mg} + 12,5 \text{ mg}$ i $40 \text{ mg} + 25 \text{ mg}$ jest zatem przeciwwskazany do stosowania we wszystkich stopniach zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomilu i hydrochlorotiazyd u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka to 20 mg olmesartanu medoksomilu.

Niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby.

Stosowanie produktu złożonego Polmetiaz o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkty 4.3, 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego też u tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu Polmetiaz.

Wpływ na metabolizm i czynność wewnątrzwydzielniczą

Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5). W czasie leczenia tiazydami może się ujawnić cukrzyca utajona.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi.

U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub jawna dna moczanowa.

Zaburzenia elektrolitowe

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

Tiazidy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodnej lub elektrolitowej (w tym hipokaliemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej). Objawy ostrzegające o zaburzeniach równowagi wodnej lub elektrolitowej to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

Największe ryzyko hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu Polmetiaz, na receptory angiotensyny II (AT₁), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas podawania leków moczopędnych

oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Polmetiaz (patrz punkt 4.5).

Brak dowodów na to, że olmesartan medoskomil może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest przeważnie niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być ukryta nadczynność przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed badaniem czynności przytarczyc.

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

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

Lit

Podobnie jak w przypadku innych leków złożonych zawierających antagonistę receptora angiotensyny II i tiazyd, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Polmetiaz oraz litu (patrz punkt 4.5).

Enteropatia typu celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem, należy wykluczyć inną etiologię. Należy rozważyć przerwanie leczenia olmesartanem medoksomilem, jeśli nie ustalono innej etiologii. W przypadkach ustąpienia objawów oraz potwierdzenia enteropatii typu celiakii w biopsji, nie należy wznowiać leczenia olmesartanem medoksomilem.

Różnice rasowe

Tak jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, olmesartan medoksomilu może wykazywać słabsze działanie hipotensyjne u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania mniejszej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Testy antydopingowe

Hydrochlorotiazyd zawarty w produkcie może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnocomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMSC mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne

Z powodu uogólnionej miażdżycy u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi istnieje ryzyko zawału mięśnia sercowego lub udaru w wyniku nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się tocznia rumieniowatego układowego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Produkt zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Lit:

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów receptora angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy toksyczności litu. Ponadto, klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów, dlatego ryzyko toksyczności litu może być dodatkowo zwiększone. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Polmetiaz i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Baklofen:

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę), inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora 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 skojarzenie należy podawać ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć ocenę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

Amifostyna:

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Działanie obniżające ciśnienie krwi produktu Polmetiaz może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Alkohol, barbiturany, opioidy lub leki przeciwdepresyjne:

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Możliwe interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II lub aliskiren:

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna wiadomo, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków (np. heparyna, inhibitory ACE), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania leków, które wpływają na stężenie potasu, w skojarzeniu z produktem Polmetiaz, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi.

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:

Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodoru jako substancji wiążącej kwasy żółciowe zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe i maksymalne stężenie olmesartanu w osoczu krwi oraz skraca okres półtrwania ($t_{1/2}$). Podanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru zmniejsza interakcję produktów. Należy rozważyć podawanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 5.2).

Dodatkowe informacje

Obserwowano umiarkowane zmniejszenie dostępności biologicznej olmesartanu po podaniu leków o działaniu zobojętniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy).

Olmesartan medoksomil nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny oraz na farmakokinetykę digoksyny.

Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu i prawastatyny nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę obu substancji czynnych u zdrowych ochotników.

Olmesartan nie wywiera istotnego klinicznie hamującego wpływu na izoenzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 cytochromu P450 u ludzi w badaniach *in vitro* oraz nie wywiera wpływu lub w nieznacznym stopniu indukuje aktywność cytochromu P450 u szczurów. Dlatego nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe izoenzymy cytochromu P450.

Możliwe interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:

Utrata potasu powodowana przez hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4) może zostać nasiloną podczas jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych prowadzących do utraty potasu i hipokaliemii (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu, leki przeczyszczające, glikokortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G lub pochodne kwasu salicylowego). W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Sole wapnia:

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do zwiększenia stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na jego zmniejszone wydalanie. Jeżeli istnieje konieczność stosowania suplementów wapnia, należy kontrolować jego stężenie w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować dawkę wapnia.

Żywice - kolestyramina i kolestypol:

W obecności żywic jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone.

Glikozydy naparstnicy:

Hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana działaniem leku tiazydowego może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

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

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Polmetiaz i produktów, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwartmyczne) oraz następujących produktów mogących wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórych leków przeciwartmicznych), zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy oraz wykonanie badania EKG, ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- niektóre leki przeciwpyschotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina *iv.*).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna):

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających.

Leki o działaniu przeciwocholinergicznym (np. atropina, biperyden):

Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych przez zwolnienie motoryki jelit oraz szybkości opróżniania żołądka.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina):

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Metformina:

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Beta-adrenolityki i diazoksyd:

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina):

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol):

Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazynu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Amantadyna:

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Salicylany:

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

Metylodopa:

Opisywano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazynu i metylodopy.

Cyklosporyna:

Jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Tetracykliny:

Jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazynów powoduje ryzyko zwiększenia stężenia mocznika w krwi spowodowanego przez tetracykliny. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz punkt 4.3)

Ze względu na wpływ poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu Polmetiaz w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie produktu Polmetiaz jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Olmesartan medoksomil

Nie zaleca się stosowania antagonistów angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych epidemiologicznych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących antagonistów angiotensyny II, podobne ryzyko może występować w przypadku tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistami angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie antagonistami angiotensyny II należy niezwłocznie przerwać i w razie potrzeby zastosować inny lek.

Narażenie na antagonistów angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na antagonistów angiotensyny II wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów angiotensyny II należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi oraz może powodować u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdy nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Olmesartan medoksomil

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Polmetiaz podczas karmienia piersią, ponieważ brak danych odnośnie stosowania olmesartanu medoksomilu w tym okresie. Zaleca się podawanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyl

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka kobiecego w małych ilościach. Tiazylidy stosowane w dużych dawkach, powodujących intensywną diurezę, mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Polmetiaz podczas karmienia piersią. Jeśli produkt leczniczy Polmetiaz jest stosowany podczas karmienia piersią, należy podawać możliwie najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Polmetiaz może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub zmęczenie, co może zaburzać zdolność reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl należą bóle głowy (2,9%), zawroty głowy (1,9%) i zmęczenie (1,0%).

Hydrochlorotiazyl może powodować lub nasilać hipowolemię, co z kolei może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych z udziałem 3709 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem w dawkach 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg, oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyl.

Inne działania niepożądane, zgłaszane podczas stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyl w mniejszej dawce: 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg mogą również wystąpić podczas stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyl w dawce 40 mg + 12,5 mg, 40 mg + 25 mg.

Poniżej wymieniono działania niepożądane skojarzenia olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu, obserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu lub pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń, jak również działania niepożądane poszczególnych substancji czynnych: olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu, na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		<u>Olmesartan/ Hydrochlorotiazyl</u>	<u>Olmesartan</u>	<u>Hydrochlorotiazyl</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie ślinianek			Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)			Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość aplastyczna			Rzadko
	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna			Rzadko
	Leukopenia			Rzadko
	Neutropenia/ Agranulocytoza			Rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne		Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt			Niezbyt często
	Glukozuria			Często
	Hiperkalcemia			Często

	Hipercholesterolemia	Niezbyt często		Bardzo często
	Hiperglikemia			Często
	Hiperkaliemia		Rzadko	
	Hipertriglicydemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hiperurykemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hipochloremia			Często
	Zasadowica hipochloremiczna			Bardzo rzadko
	Hipokaliemia			Często
	Hipomagnezemia			Często
	Hiponatremia			Często
	Hiperamylazemia			Często
Zaburzenia psychiczne	Apatia			Rzadko
	Depresja			Rzadko
	Niepokój ruchowy			Rzadko
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Dezorientacja			Często
	Drgawki			Rzadko
	Zaburzenia świadomości (np. utrata przytomności)	Rzadko		
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/uczucie „pustki” w głowie	Często	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często	Rzadko
	Utrata apetytu			Niezbyt często
	Parestezje			Rzadko
	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często		
	Senność	Niezbyt często		
	Omdlenie	Niezbyt często		
Zaburzenia oka	Zmniejszenie wydzielania łez			Rzadko
	Przemijające niewyraźne widzenie			Rzadko
	Nasilenie istniejącej krótkowzroczności			Niezbyt często
	Widzenie na żółto			Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa		Niezbyt często	
	Zaburzenia rytmu serca			Rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość			Rzadko
	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń skóry)			Rzadko

	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		Niezbyt często
	Zakrzepica			Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	
	Duszność			Rzadko
	Śródmiąższowe zapalenie płuc			Rzadko
	Zapalenie gardła		Często	
	Obrzęk płuc			Rzadko
	Niewydolność oddechowa			Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej nosa		Często	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	Często
	Zaparcie			Często
	Biegunka	Niezbyt często	Często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	
	Podrażnienie błony śluzowej żołądka			Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit		Często	
	Wzdęcie			Często
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie trzustki			Rzadko
	Porażenna niedrożność jelit			Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego			Rzadko
	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)			Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Skórne reakcje anafilaktyczne			Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	
	Reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórniego			Rzadko
	Wyprysk	Niezbyt często		
	Rumień			Niezbyt często
	Wykwity skórne		Niezbyt często	

	Reakcje nadwrażliwości na światło			Niezbyt często
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórniego			Rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			Rzadko
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często		
	Zapalenie stawów		Często	
	Ból pleców	Niezbyt często	Często	
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	
	Oslabienie mięśni			Rzadko
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Ból kończyn	Niezbyt często		
	Niedowład			Rzadko
	Ból kości		Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Rzadko	
	Krwiomocz	Niezbyt często	Często	
	Śródmiąższowe zapalenie nerek			Rzadko
	Niewydolność nerek		Rzadko	
	Zaburzenia czynności nerek			Rzadko
	Zakażenia dróg moczowych		Często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często		Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Niezbyt często	
	Bóle w klatce piersiowej	Często	Często	
	Obrzęk twarzy		Niezbyt często	
	Zmęczenie	Często	Często	
	Gorączka			Rzadko
	Objawy grypopodobne		Często	
	Letarg		Rzadko	
	Złe samopoczucie	Rzadko	Niezbyt często	
Ból		Często		

	Obrzęk obwodowy	Często	Często	
	Oslabienie	Niezbyt często		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia wapnia we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko	Często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		Często	
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie wartości hematokrytu	Rzadko		
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia lipidów we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Często	Często
	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko		
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II zgłaszano występowanie pojedynczych przypadków rabdomiolizy

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak swoistych danych dotyczących skutków oraz leczenia przedawkowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd. Stan pacjenta należy ściśle monitorować oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów. Zalecane postępowanie to wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. Korzystne może być również podanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach i szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania olmesartanu medoksomilu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; może również wystąpić bradykardia. Przedawkowanie hydrochlorotiazyd jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania to nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Nie ustalono, czy istnieje możliwość usuwania olmesartanu i hydrochlorotiazyd przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA08

Mechanizm działania/działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Polmetiaz jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II - olmesartan medoksomil, oraz tiazydowy lek moczopędny - hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każda z substancji czynnych z osobna.

Podawanie produktu złożonego Polmetiaz raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia krwi przez 24 godzinny okres między dawkami.

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem

układu renina-angiotensyna-aldosteron, działającym na naczynia krwionośne i odgrywającym istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działanie angiotensyny II polega na kurczeniu naczyń krwionośnych, pobudzaniu wytwarzania i uwalniania aldosteronu, pobudzaniu pracy serca i wchłanianiu zwrotnym sodu w nerkach. Olmesartan hamuje działanie angiotensyny II, powodując skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu, poprzez blokowanie jej wiązania z receptorem AT₁ w tkankach, w tym mięśni gładkich i nadnerczy. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła i drogi syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu względem receptorów AT₁ dla angiotensyny II prowadzi do zwiększenia aktywności reniny i stężenia angiotensyny I i II w osoczu oraz zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu.

W nadciśnieniu tętniczym olmesartan medoksomil powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie 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.

Podawanie olmesartanu medoskomilu raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia krwi przez 24 godzinny okres między dawkami. Podawanie raz na dobę powoduje podobne obniżenia ciśnienia krwi, jak podawanie tej samej dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych.

Podczas ciągłego stosowania maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje 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.

Badanie ROADMAP (ang. *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) z udziałem 4447 pacjentów z cukrzycą typu 2, z normoalbuminurią i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zostało zaprojektowane w celu ustalenia, czy leczenie olmesartanem może opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii. W trakcie trwającej średnio 3,2 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, poza inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka odnośnie czasu wystąpienia mikroalbuminurii, na korzyść olmesartanu. Po uwzględnieniu różnic w odniesieniu do ciśnienia tętniczego zmniejszenie tego ryzyka nie było już statystycznie istotne. U 8,2% (178 z 2160) pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan i 9,8% (210 z 2139) pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiła mikroalbuminuria.

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 96 pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej olmesartan i u 94 pacjentów (4,2%) z grupy otrzymującej placebo. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była większa dla olmesartanu w porównaniu do placebo (15 pacjentów (0,7%) wobec 3 pacjentów (0,1%)) pomimo podobnej częstości występowania udaru niezakończonego zgonem (14 pacjentów (0,6%) wobec 8 pacjentów (0,4%)), zawału serca niezakończonego zgonem (17 pacjentów (0,8%) wobec 26 pacjentów (1,2%)) i zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (11 pacjentów (0,5%) wobec 12 pacjentów (0,5%)). Śmiertelność ogólna była większa liczbowo dla olmesartanu (26 pacjentów (1,2%) wobec 15 pacjentów (0,7%)), co wiązało się głównie z większą liczbą zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W randomizowanym badaniu ORIENT (ang. *Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) przeprowadzonym w Japonii i Chinach, z udziałem 577 pacjentów z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią, oceniano wpływ olmesartanu na parametry nerkowe i sercowo-naczyniowe.

W trakcie trwającej średnio 3,1 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (czas do pierwszego podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowa niewydolność nerek, zgon z jakiejkolwiek przyczyny) wystąpił u 116 pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan (41,1%) i u 129 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (45,4%), (HR 0,97 [95% CI 0,75–1,24]; p = 0,791). Drugorzędowy złożony

sercowo-naczyniowy punkt końcowy wystąpił u 40 pacjentów otrzymujących olmesartan (14,2%) i u 53 pacjentów otrzymujących placebo (18,7%). Obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u 10 (3,5%) pacjentów leczonych olmesartanem wobec 3 (1,1%) pacjentów otrzymujących placebo, zgon z jakiegokolwiek przyczyny: odpowiednio 19 (6,7%) wobec 20 (7,0%), udar niezakończony zgonem: 8 (2,8%) wobec 11 (3,9%) oraz zawał serca niezakończony zgonem: 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%).

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

Badania epidemiologiczne wykazały, że długoterminowa monoterapia hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\ 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd powoduje addytywne obniżenie ciśnienia krwi, które nasila się wraz ze zwiększeniem dawki każdej z substancji czynnych. W zbiorczych badaniach kontrolowanych placebo z użyciem dawek 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomilu i hydrochlorotiazyd, obserwowano średnie obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego podczas najmniejszego stężenia leku (po korekcie względem placebo) odpowiednio o 12/7 mmHg i 16/9 mmHg.

Podawanie hydrochlorotiazidu w dawkach 12,5 mg i 25 mg u pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym ciśnieniem podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg spowodowało dodatkowe zmniejszenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego mierzonego ambulatoryjnie w ciągu 24 godzin odpowiednio o 7/5 mmHg i 12/7 mmHg, w porównaniu z wartościami wyjściowymi uzyskanymi podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem. Dodatkowe średnie obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego podczas najmniejszego stężenia leku, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, mierzone metodami konwencjonalnymi, wyniosło odpowiednio 11/10 mmHg i 16/11 mmHg.

Skuteczność leczenia skojarzonego olmesartanem medoksomilem i hydrochlorotiazylem utrzymywała się podczas długotrwałego leczenia (przez rok). Zaprzeszanie stosowania olmesartanu medoksomilu, z hydrochlorotiazylem lub bez, nie powodowało wystąpienia nadciśnienia z „odbicia”.

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg badano w 3 badaniach klinicznych z udziałem 1482 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem w dawce 40 mg + 12,5 mg w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego względem monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg pierwszym parametrem skuteczności było średnie zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej. Po 8 tygodniach leczenia ciśnienie skurczowe/rozkurczowe obniżyło się o 31,9/18,9 mmHg w grupie pacjentów przyjmujących skojarzenie olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem w porównaniu do 26,5/15,8 mmHg w grupie pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil w monoterapii ($p < 0,0001$).

W podwójnie zaślepionej drugiej fazie tego badania, już bez kontroli placebo, zwiększanie dawki u pacjentów nie reagujących na monoterapię olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg polegające na zmianie na produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 12,5 mg, jak również u pacjentów nie reagujących na leczenie produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 12,5 mg, polegające na zmianie na produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 25 mg, powodowało dalsze znaczące obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, co potwierdziło, że zwiększanie dawki ma kliniczne znaczenie w poprawie kontroli ciśnienia tętniczego.

W drugim randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo oceniano skuteczność dodania hydrochlorotiazylu w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie krwi nie było odpowiednio kontrolowane po 8 tygodniach monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg. Pacjenci albo kontynuowali leczenie olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg albo otrzymywali dodatkowo hydrochlorotiazyd w dawce odpowiednio 12,5 mg lub 25 mg przez kolejne 8 tygodni. Czwarta grupa wybrana losowo przyjmowała produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 20 mg + 12,5 mg.

Dodanie hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dalsze obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o odpowiednio 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) i 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) w porównaniu do monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg.

Porównanie pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 20 mg + 12,5 mg z pacjentami otrzymującymi produkt złożony w dawce 40 mg + 12,5 mg wykazało statystycznie znaczącą różnicę w obniżeniu ciśnienia skurczowego, wynoszącą 2,6 mmHg na korzyść większej dawki produktu złożonego ($p = 0,0255$), podczas gdy różnica w obniżeniu ciśnienia rozkurczowego wynosiła 0,9 mmHg. Dane z ambulatoryjnej kontroli ciśnienia krwi (ang. *ABPM*), bazujące na średnich zmianach ciśnienia skurczowego/rozkurczowego w ciągu w 24 godzin (w czasie dnia i nocy) potwierdziły wyniki konwencjonalnych pomiarów ciśnienia.

W innym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu porównano skuteczność leczenia, produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 20 mg + 25 mg z produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 40 mg + 25 mg, u pacjentów, u których po 8 tygodniach leczenia olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi.

Po 8 tygodniach leczenia skojarzonego ciśnienie skurczowe/rozkurczowe znacząco się obniżyło w odniesieniu do wartości początkowych o 17,1/10,5 mmHg w grupie przyjmującej produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 20 mg + 25 mg i o 17,4/11,2 mmHg w grupie przyjmującej produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w

dawce 40 mg + 25 mg. Różnica między dwiema leczonymi grupami nie była statystycznie istotna w odniesieniu do konwencjonalnych metod pomiaru ciśnienia krwi, co można wyjaśnić przez znaną, osiagającą *plateau* zależność reakcji od dawki antagonistów receptora angiotensyny II, takich jak olmesartan medoksomil.

Jednakże zaobserwowano w ciągu 24-godzinowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia krwi (w czasie dnia i nocy) klinicznie istotną i statystycznie znaczącą różnicę w obniżeniu zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego na korzyść produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 25 mg w porównaniu do produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 20 mg + 25 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd było porównywalne, niezależne od wieku, płci czy statusu diabetologicznego.

Inne informacje:

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) I VANEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Olmesartan medoksomil

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

Średnie maksymalne osoczowe stężenie (C_{max}) olmesartanu osiągnane jest w ciągu około 2 godzin po podaniu doustnej dawki olmesartanu medoksomilu. Osoczowe stężenie olmesartanu zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem pojedynczej dawki doustnej - aż do około 80 mg.

Pokarm ma minimalny wpływ na dostępność biologiczną olmesartanu i z tego powodu olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce olmesartanu w zależności od płci.

Olmesartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99,7%), ale niewielkie jest prawdopodobieństwo klinicznie znaczących interakcji wypierania z połączeń z białkami między olmesartanem, a innymi jednocześnie podawanymi substancjami czynnymi, tworzącymi silne wiązania z białkami (co potwierdza brak klinicznie istotnych interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Stopień wiązania olmesartanu z krwinkami nie ma znaczenia. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dożylnym jest mała (16-29 l).

Hydrochlorotiazyd

Po doustnym podaniu skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazylu wynosi 1,5 do 2 godzin od podania dawki leku. Hydrochlorotiazyd w 68% wiąże się z białkami osocza, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Olmesartan medoksomil

Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zazwyczaj 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo mały w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (około 90 l/h). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki olmesartanu medoksomilu, znakowanego węglem ¹⁴C, 10-16% podanej aktywności promieniotwórczej wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę w kale. Na podstawie układowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i drogą wątrobowo-żółciową (około 60%). Cała wykryta aktywność promieniotwórcza 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 okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wahał się od 10 do 15 godzin. Stan stacjonarny osiągany był po podaniu pierwszych kilku dawek, a po 14 dniach ciągłego podawania leku nie obserwowano dalszej kumulacji. Klirens nerkowy leku wynosił około 0,5-0,7 l/h i był niezależny od dawki.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie człowieka i jest wydalany niemalże całkowicie do moczu jako niezmienną substancję czynną. Około 60% podanej doustnie dawki ulega eliminacji w postaci niezmiennionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji hydrochlorotiazylu wynosi 10-15 godzin.

Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu

Dostępność ogólnoustrojowa hydrochlorotiazylu ulega zmniejszeniu o około 20%, jeśli podawany jest jednocześnie z olmesartanem medoksomilem, jednak to umiarkowane zmniejszenie nie ma znaczenia klinicznego. Kinetyka olmesartanu nie ulega zmianie podczas stosowania jednocześnie z hydrochlorotiazylem.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

U pacjentów z nadciśnieniem, pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie stacjonarnym zwiększa się u osób w podeszłym wieku o około 35% (wiek 65-75 lat) oraz o około 44% (wiek \geq 75 lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 4.2).

Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i z nadciśnieniem, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie równowagi dynamicznej zwiększa się odpowiednio o 62%, 82% i 179% u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2, 4.4).

Okres półtrwania hydrochlorotiazydu ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki wartości AUC dla olmesartanu były odpowiednio o 6% i 65% większe u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła odpowiednio 0,26%, 0,34% i 0,41%, u zdrowych osób, pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu wielokrotnym pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC dla olmesartanu była o około 65% większa niż u zdrowych ochotników. Średnie wartości C_{max} były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych ochotników.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu to 10 mg raz na dobę. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg raz na dobę. Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają w znaczącym stopniu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

Interakcje produktu

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:

Jednoczesne podanie 40 mg olmesartanu medoksomilu oraz 3750 mg kolesewelamu chlorowodoru zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie C_{max} o 28% oraz zmniejszenie AUC olmesartanu o 39%. W przypadku podania olmesartanu medoksomilu 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru obserwowano słabsze działanie, tj. zmniejszenie C_{max} i AUC odpowiednio o 4% i 15%. Okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu został skrócony o 50-52%, niezależnie czy był podany jednocześnie, czy 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność skojarzenia olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu oceniano w badaniach z doustnym podawaniem dawek wielokrotnych, trwających przez okres do 6 miesięcy, na szczurach i psach.

Podobnie jak w przypadku poszczególnych substancji oraz innych leków z tej grupy, głównym narządem docelowym działania toksycznego produktu złożonego są nerki. Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd indukuje zmiany czynnościowe w nerkach (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy). Duże dawki powodowały zmiany degeneracyjne i regeneracyjne w nerkach u szczurów i psów, prawdopodobnie w wyniku zmiany hemodynamiki (zmniejszenie perfuzji nerkowej będące skutkiem niedociśnienia, z niedotlenieniem cewek i degeneracją komórek cewek). Ponadto produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd powodował zmniejszenie wartości krwinek czerwonych (liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu) oraz zmniejszenie masy serca u szczurów.

Działania te obserwowano również dla innych antagonistów receptora AT₁ oraz dla inhibitorów ACE. Wydaje się, że są one powodowane przez działanie farmakologiczne dużych dawek olmesartanu medoksomilu oraz nie mają odniesienia u ludzi podczas stosowania zalecanych dawek terapeutycznych.

Badania genotoksyczności z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd, jak i pojedynczych substancji czynnych, nie dostarczyły dowodów na istotne klinicznie działanie genotoksyczne.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd, ponieważ nie stwierdzono istotnego działania rakotwórczego poszczególnych substancji czynnych podczas stosowania klinicznego.

Nie wykazano dowodów na teratogenne działanie u myszy i szczurów otrzymujących produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd. Jak można oczekiwać od tej klasy leków, u szczurów obserwowano toksyczny wpływ na płód pod postacią znacznego zmniejszenia masy płodu, jeśli samicom podczas ciąży podawano olmesartan medoksomil w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem (patrz punkty 4.3, 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza 6,0-10,0MPa-s
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Polmetiaz, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:
Hypromeloza 6cP
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Polmetiaz, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3000
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC

Opakowania 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 280, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

40 mg + 12,5 mg: Pozwolenie nr 23461

40 mg + 25 mg: Pozwolenie nr 23462

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.03.2019 r.