

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elestar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Elestar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Elestar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:  
Jasnopomarańczowa, okrągła, o średnicy 8 mm tabletki powlekane z oznaczeniem C51 po jednej stronie.

Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:  
Jasnożółta, okrągła, o średnicy 9,5 mm tabletki powlekane z oznaczeniem C53 po jednej stronie.

Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:  
Szaro-czerwona, okrągła, o średnicy 9,5 mm tabletki powlekane z oznaczeniem C55 po jednej stronie.

Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane:  
Jasnożółta, owalna, o wymiarach 15 x 7 mm tabletki powlekane z oznaczeniem C54 po jednej stronie.

Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

Szaro-czerwona, owalna, o wymiarach 15 x 7 mm tabletki powlekane z oznaczeniem C57 po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

#### *Leczenie skojarzone*

Produkt leczniczy Elestar HCT jest wskazany u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie olmesartanu medoksomilu i amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym.

#### *Leczenie zastępcze*

Produkt leczniczy Elestar HCT jest wskazany w leczeniu zastępczym u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu, przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym (olmesartan medoksomil i amlodypina lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd) i w produkcie jednoskładnikowym (hydrochlorotiazyd lub amlodypina).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka produktu leczniczego Elestar HCT to jedna tabletki na dobę.

#### Leczenie skojarzone

Elestar HCT o mocy 20 mg + 5 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 20 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym.

Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 40 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym lub pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 20 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym lub poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg lub Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 25 mg.

Zaleca się stopniowe dostosowanie dawkowania poszczególnych substancji czynnych przed zmianą na skojarzenie trzyskładnikowe. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią

zmianę leczenia z produktu złożonego o skojarzonym działaniu dwóch składników na leczenie produktem złożonym o skojarzonym działaniu trzech składników.

#### Leczenie zastępcze

Pacjenci z ustabilizowanym ciśnieniem tętniczym podczas przyjmowania stałych dawek olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu podawanych w tym samym czasie w postaci produktu dwuskładnikowego (olmesartan medoksomil i amlodypina lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd) i produktu jednoskładnikowego (hydrochlorotiazyd lub amlodypina) mogą być przestawieni na produkt Elestar HCT zawierający te same dawki składników.

Maksymalna zalecana dawka Elestar HCT to 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę.

#### *Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)*

Zaleca się zachowanie ostrożności, w tym uważne monitorowanie ciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki Elestar HCT wynoszącej 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę.

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Elestar HCT u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Zaleca się szczególną ostrożność, w tym częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania olmesartanu medoksomilu w dawce 40 mg, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min) maksymalna dawka Elestar HCT to 20 mg + 5 mg + 12,5 mg na dobę.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania Elestar HCT u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka Elestar HCT nie może być większa niż 20 mg + 5 mg + 12,5 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek.

Tak jak w przypadku innych antagonistów wapnia, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a schemat dawkowania nie został ustalony. Dlatego u tych pacjentów produkt leczniczy Elestar HCT należy stosować ostrożnie. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2), cholestazą lub niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

#### Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze.

Produkt Elestar HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężka niewydolność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Ciężka niewydolność wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane 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).

Ze względu na zawartość amlodypiny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Elestar HCT są również:

- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- ciężkie niedociśnienie
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia)
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale serca.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### **Pacjenci z hipowolemią lub niedoborem sodu:**

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi intensywną terapią lekami moczopędnymi ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Elestar HCT lub ścisłą obserwację lekarza podczas rozpoczynania leczenia.

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

U pacjentów, u których napięcie ścian 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 produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, wiąże się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczu lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek.

#### **Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe:**

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

#### **Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:**

Podczas stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$ ) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar HCT (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

W przypadku nasilania się zaburzeń czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny < 12 ml/min).

#### **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):**

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II 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:**

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan medoksomil (patrz punkt 5.2).

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.

Należy zachować ostrożność podając Elestar HCT pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka olmesartanu medoksomilu nie powinna być większa niż 20 mg (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki.

Stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

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

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, ze względu na zawartość amlodypiny w produkcie Elestar HCT, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową.

#### **Pierwotny hiperaldosteronizm:**

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u tych pacjentów.

#### **Wpływ na metabolizm i czynność wewnątrzwydzielniczą:**

Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą 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.

Zwiększenie 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 okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydy, 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 wystąpienia hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, 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 produktu Elestar HCT, na receptory angiotensyny II ( $AT_1$ ), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność oraz często monitorować stężenie potasu podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Elestar HCT (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że olmesartan medoksomil 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 przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu 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 hipomagnezarii.

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

#### **Lit:**

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Elestar HCT i soli litu (patrz punkt 4.5).

#### **Niewydolność serca:**

U podatnych osób może dojść do zaburzenia czynności nerek w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptora angiotensyny wiąże się z występowaniem oligurii i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek. W długoterminowym badaniu, kontrolowanym placebo, dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg skali NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

#### **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 oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznowiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa).

#### **Obrzęk naczynioruchowy jelit:**

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II [w tym olmesartanem] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie olmesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

#### **Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:**

Hydrochlorotiazyd, należący do grupy sulfonamidów, może powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe postępowanie to jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta jest nadwrażliwość na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie (patrz 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).

#### **Dzieci i młodzież:**

Elestar HCT nie jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Osoby w podeszłym wieku:**

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

#### **Nadwrażliwość na światło:**

Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości na światło podczas przyjmowania Elestar HCT, należy przerwać leczenie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się niezbędne, zaleca się ochronę skóry narażonej na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

#### **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 podstawnokomórkowego (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 NMCS 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).

#### **Ostra toksyczność na układ oddechowy:**

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Elestar HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

#### **Inne:**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

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 układowego tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych antagonistów receptora angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie tętnicze olmesartanu może być słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, jednak skutek ten nie został zaobserwowany w jednym z trzech badań klinicznych prowadzonych z Elestar HCT obejmujących pacjentów rasy czarnej (30%), patrz również punkt 5.1.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Możliwe interakcje dotyczące produktu złożonego Elestar HCT:**

#### ***Jednoczesne stosowanie niezalecane***

##### ***Lit:***

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów receptora angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. Dodatkowo, klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów i w związku z tym ryzyko zatrucia litem może rosnąć. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Elestar HCT i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT i litu okaże się niezbędne, zaleca się ścisłe kontrolowanie 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 wymagające wzięcia pod uwagę***

#### ***Amifostyna:***

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

#### ***Inne leki przeciwnadciśnieniowe:***

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Elestar HCT 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:***

#### ***Niezalecane jednoczesne stosowanie***

##### ***Inhibitory konwertazy angiotensyny, 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 pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

##### ***Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:***

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększać stężenie potasu w osoczu (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 Elestar HCT, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi.

### ***Dodatkowe informacje***

#### ***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 podanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 5.2).

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

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

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

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie hamującego wpływu na enzymy cytochromu P450 u ludzi: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wykazywał lub wykazywał nieznaczne działanie indukujące na cytochrom P450 u szczura. Z tego powodu nie należy spodziewać się żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

### **Możliwe interakcje dotyczące amlodypiny:**

#### ***Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności***

##### *Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę*

##### **Inhibitory CYP3A4:**

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, nawet znaczne, stężeń amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia. Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów oraz może być konieczne dostosowanie dawki.

##### **Leki indukujące CYP3A4:**

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

##### *Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze*

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem hipotensyjnym innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Symwastatyna: jednoczesne wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. U pacjentów stosujących jednocześnie amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Takrolimus: w przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontrolowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny): inhibitory kinazy mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna: w prospektywnym badaniu z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki zaobserwowano zwiększenie stężenia cyklosporyny, mierzonego podczas najmniejszych stężeń dobowych cyklosporyny, średnio o 40% , w przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Elestar HCT i cyklosporyny może spowodować zwiększenie narażenia na cyklosporynę. Konieczne może być kontrolowanie stężenia cyklosporyny (oznaczanie najmniejszych stężeń dobowych) podczas jednoczesnego podawania amlodypiny oraz, w razie konieczności, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

### **Możliwe interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu:**

#### ***Niezalecane jednoczesne stosowanie***

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu:*

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

#### ***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 suplementacji wapnia, należy kontrolować jego stężenie w surowicy krwi pacjenta i odpowiednio do wyniku modyfikować dawkę wapnia.

##### *Żywiec - kolestyramina i kolestypol:*

W obecności żywca jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone.

##### *Glikozydy naparstnicy:*

Hipokaliemia 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 podczas podawania produktu Elestar HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu we krwi (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwaritmiczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyli)
- niektóre leki przeciwpstychotyczne (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 przeciwoholinolitycznym (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. Konieczna może okazać się modyfikacja dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

*Metformina:*

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

*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 allopurynol):*

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 tiazdu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

*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 po jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazdu i metylodopy.

*Cyklosporyna:*

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

#### *Tetracykliny:*

Jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazydów zwiększa ryzyko wzrostu stężenia mocznika w osoczu krwi spowodowanego przez tetracykliny. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

#### *Olmesartan medoksomil*

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka odnośnie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRAs i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

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

Jeśli narażenie na AIIRAs wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd*

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

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, 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.

Hydrochlorotiazyd 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.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

#### *Amlodypina*

Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby przypadków narażenia w ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inni antagoniści wapnia wywierali szkodliwy wpływ na zdrowie płodu. Istnieje jednak ryzyko wydłużenia porodu.

#### Karmienie piersią

Podczas karmienia piersią nie zaleca się stosowania produktu Elestar HCT i zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Olmesartan przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie wiadomo natomiast czy olmesartan przenika do mleka kobiecego.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Elestar HCT w okresie karmienia piersią. Jeżeli podczas karmienia piersią stosuje się produkt Elestar HCT dawka powinna być tak mała jak to możliwe.

#### Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników.

Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak pamiętać, że u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy, ból głowy, nudności lub zmęczenie, a te objawy mogą zaburzać zdolność reakcji. Należy zachować ostrożność szczególnie na początku leczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Elestar HCT ustalano w badaniach klinicznych z udziałem 7826 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane produktu Elestar HCT zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz działania niepożądane pojedynczych substancji: olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Elestar HCT są obrzęki obwodowe, ból głowy i zawroty głowy.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1: Przegląd działań niepożądanych dla produktu Elestar HCT i dla pojedynczych substancji.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane              | Częstość występowania |            |            |                   |
|--|------------------------------------|-----------------------|------------|------------|-------------------|
|  |                                    | Elestar HCT           | Olmesartan | Amlodypina | Hydrochlorotiazyd |
| Zakażenia i zarażenia                  | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Często                |            |            |                   |

|  |   |                |                |                |                   |
|--|---|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| pasożytnicze   | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła  | Często         |                |                |                   |
|  | Zakażenie układu moczowego  | Często         | Często         |                |                   |
|  | Zapalenie ślinianek   |                |                |                | Rzadko            |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) |                |                |                | Częstość nieznana |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Leukopenia  |                |                | Bardzo rzadko  | Rzadko            |
|  | Małopłytkowość  |                | Niezbyt często | Bardzo rzadko  | Rzadko            |
|  | Zahamowanie czynności szpiku kostnego   |                |                |                | Rzadko            |
|  | Neutropenia/agranulocytoza  |                |                |                | Rzadko            |
|  | Niedokrwistość hemolityczna   |                |                |                | Rzadko            |
|  | Niedokrwistość aplastyczna  |                |                |                | Rzadko            |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Reakcje anafilaktyczne  |                | Niezbyt często |                |                   |
|  | Nadwrażliwość na lek  |                |                | Bardzo rzadko  |                   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Hiperkaliemia   | Niezbyt często | Rzadko         |                |                   |
|  | Hipokaliemia  | Niezbyt często |                |                | Często            |
|  | Anoreksja   |                |                |                | Niezbyt często    |
|  | Glikozuria  |                |                |                | Często            |
|  | Hiperkalcemia   |                |                |                | Często            |
|  | Hiperglikemia   |                |                | Bardzo rzadko  | Często            |
|  | Hipomagnezemia  |                |                |                | Często            |
|  | Hiponatremia  |                |                |                | Często            |
|  | Hipochloremia   |                |                |                | Często            |
|  | Hipertriglicerydemia  |                | Często         |                | Bardzo często     |
|  | Hipercholesterolemia  |                |                |                | Bardzo często     |
|  | Hiperurykemia   |                | Często         |                | Bardzo często     |
|  | Zasadowica hipochloremiczna   |                |                |                | Bardzo rzadko     |
|  | Hiperamylazemia   |                |                |                | Często            |
| Zaburzenia psychiczne  | Splątanie   |                |                | Rzadko         | Często            |
|  | Depresja  |                |                | Niezbyt często | Rzadko            |
|  | Apatia  |                |                |                | Rzadko            |
|  | Drażliwość  |                |                | Niezbyt często |                   |

|                             |   |                |                |                   |                   |
|-----------------------------|---|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
|                             | Niepokój  |                |                |                   | Rzadko            |
|                             | Zmiany nastroju (w tym lęk)   |                |                | Niezbyt często    |                   |
|                             | Zaburzenia snu (w tym bezsenność)                                       |                |                | Niezbyt często    | Rzadko            |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego                                   | Często         | Często         | Często            | Często            |
|                             | Ból głowy   | Często         | Często         | Często            | Rzadko            |
|                             | Zawroty głowy ortostatyczne   | Niezbyt często |                |                   |                   |
|                             | Stan przedomdleniowy  | Niezbyt często |                |                   |                   |
|                             | Zaburzenia smaku  |                |                | Niezbyt często    |                   |
|                             | Zwiększenie napięcia mięśni   |                |                | Bardzo rzadko     |                   |
|                             | Oslabienie czucia   |                |                | Niezbyt często    |                   |
|                             | Parestezja  |                |                | Niezbyt często    | Rzadko            |
|                             | Neuropatia obwodowa   |                |                | Bardzo rzadko     |                   |
|                             | Senność   |                |                | Często            |                   |
|                             | Omdlenie  |                |                | Niezbyt często    |                   |
|                             | Drgawki   |                |                |                   | Rzadko            |
|                             | Utrata apetytu  |                |                |                   | Niezbyt często    |
|                             | Drżenie   |                |                | Niezbyt często    |                   |
|                             | Zaburzenia pozapiramidowe   |                |                | Częstość nieznana |                   |
| Zaburzenia oka              | Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne, niewyraźne widzenie)      |                |                | Często            | Rzadko            |
|                             | Zmniejszone wytwarzanie łez   |                |                |                   | Rzadko            |
|                             | Pogorszenie krótkowzroczności   |                |                |                   | Niezbyt często    |
|                             | Widzenie na żółto   |                |                |                   | Rzadko            |
|                             | Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4) |                |                |                   | Częstość nieznana |
|                             | Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką            |                |                |                   | Częstość nieznana |
| Zaburzenia ucha i błędnika  | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                  | Niezbyt często | Niezbyt często |                   | Rzadko            |
|                             | Szum uszny  |                |                | Niezbyt często    |                   |
| Zaburzenia serca            | Kołatanie serca   | Często         |                | Często            |                   |



|  |  |                |                |  |                |
|--|--|----------------|----------------|--|----------------|
|  | Tachykardia  | Niezbyt często |                |  |                |
|  | Zawał mięśnia sercowego  |                |                | Bardzo rzadko  |                |
|  | Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków) |                |                | Niezbyt często                                       | Rzadko         |
|  | Dławica piersiowa  |                | Niezbyt często | Niezbyt często (w tym zaostrzenie dusznicy bolesnej) |                |
| Zaburzenia naczyniowe  | Niedociśnienie   | Często         | Rzadko         | Niezbyt często                                       |                |
|  | Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)                                   | Niezbyt często |                | Często   |                |
|  | Niedociśnienie ortostatyczne   |                |                |  | Niezbyt często |
|  | Zapalenie naczyń krwionośnych (w tym martwicze zapalenie naczyń)           |                |                | Bardzo rzadko  | Rzadko         |
|  | Zakrzepica   |                |                |  | Rzadko         |
|  | Zatorowość   |                |                |  | Rzadko         |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel   | Niezbyt często | Często         | Niezbyt często                                       |                |
|  | Zapalenie oskrzeli   |                | Często         |  |                |
|  | Duszność   |                |                | Często   | Rzadko         |
|  | Zapalenie gardła   |                | Często         |  |                |
|  | Nieżyt błony śluzowej nosa   |                | Często         | Niezbyt często                                       |                |
|  | Ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc                                       |                |                |  | Rzadko         |
|  | Niewydolność oddechowa   |                |                |  | Niezbyt często |
|  | Obrzęk płuc  |                |                |  | Rzadko         |
|  | Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4).           |                |                |  | Bardzo rzadko  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka   | Często         | Często         |  | Często         |
|  | Nudności   | Często         | Często         | Często   | Często         |
|  | Zaparcie   | Często         |                |  | Często         |
|  | Suchość błony śluzowej jamy ustnej   | Niezbyt często |                | Niezbyt często                                       |                |
|  | Ból brzucha  |                | Często         | Często   | Często         |
|  | Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)                        |                |                | Często   |                |
|  | Wzdęcie  |                |                |  | Często         |

|                                      |  |  |                   |                |                |
|--------------------------------------|--|--|-------------------|----------------|----------------|
|                                      | Niestrawność   |  | Często            | Często         |                |
|                                      | Nieżyt żołądka   |  |                   | Bardzo rzadko  |                |
|                                      | Podrażnienie żołądka                                   |  |                   |                | Często         |
|                                      | Zapalenie żołądka i jelit                              |  | Często            |                |                |
|                                      | Rozrost dziąseł  |  |                   | Bardzo rzadko  |                |
|                                      | Porażenna niedrożność jelit                            |  |                   |                | Bardzo rzadko  |
|                                      | Zapalenie trzustki                                     |  |                   | Bardzo rzadko  | Rzadko         |
|                                      | Wymioty  |  | Niezbyt często    | Niezbyt często | Często         |
|                                      | Obrzęk naczynioruchowy jelit                           |  | Rzadko            |                |                |
|                                      | Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)            |  | Bardzo rzadko     |                |                |
|                                      |  |  |                   |                |                |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zapalenie wątroby                                      |  |                   | Bardzo rzadko  |                |
|                                      | Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna) |  |                   | Bardzo rzadko  | Rzadko         |
|                                      | Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego                  |  |                   |                | Rzadko         |
|                                      | Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*       |  | Częstość nieznana |                |                |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie   |  |                   | Niezbyt często |                |
|                                      | Obrzęk naczynioruchowy                                 |  | Rzadko            | Bardzo rzadko  |                |
|                                      | Alergiczne zapalenie skóry                             |  | Niezbyt często    |                |                |
|                                      | Rumień wielopostaciowy                                 |  |                   | Bardzo rzadko  |                |
|                                      | Rumień   |  |                   |                | Niezbyt często |
|                                      | Reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno          |  |                   |                | Rzadko         |
|                                      | Osutka   |  | Niezbyt często    | Niezbyt często |                |
|                                      | Złuszczające zapalenie skóry                           |  |                   | Bardzo rzadko  |                |
|                                      | Zwiększona potliwość                                   |  |                   | Niezbyt często |                |
|                                      | Nadwrażliwość na światło                               |  |                   | Bardzo rzadko  | Niezbyt często |
|                                      | Świąd  |  | Niezbyt często    | Niezbyt często | Niezbyt często |
|                                      | Plamica  |  |                   | Niezbyt często | Niezbyt często |
|                                      | Obrzęk Quinckego                                       |  |                   | Bardzo rzadko  |                |

|  |  |                |                |                   |                |
|--|--|----------------|----------------|-------------------|----------------|
|  | Wysypka                                      |                | Niezbyt często | Niezbyt często    | Niezbyt często |
|  | Reaktywacja tocznia rumieniowatego skórno    |                |                |                   | Rzadko         |
|  | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka |                |                | Częstość nieznana | Rzadko         |
|  | Przebarwienie skóry                          |                |                | Niezbyt często    |                |
|  | Zespół Stevensa-Johnsona                     |                |                | Bardzo rzadko     |                |
|  | Pokrzywka                                    |                | Niezbyt często | Niezbyt często    | Niezbyt często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej | Kurcze mięśni                                | Często         | Rzadko         | Często            |                |
|  | Obrzęk stawów                                | Często         |                |                   |                |
|  | Osłabienie mięśni                            | Niezbyt często |                |                   | Rzadko         |
|  | Obrzęk okolicy kostek                        |                |                | Często            |                |
|  | Ból stawów                                   |                |                | Niezbyt często    |                |
|  | Zapalenie stawów                             |                | Często         |                   |                |
|  | Ból pleców                                   |                | Często         | Niezbyt często    |                |
|  | Niedowład                                    |                |                |                   | Rzadko         |
|  | Ból mięśni                                   |                | Niezbyt często | Niezbyt często    |                |
|  | Ból kości                                    |                | Często         |                   |                |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                    | Częstomocz                                   | Często         |                |                   |                |
|  | Częstsze oddawanie moczu                     |                |                | Niezbyt często    |                |
|  | Ostra niewydolność nerek                     |                | Rzadko         |                   |                |
|  | Krwiomocz                                    |                | Często         |                   |                |
|  | Zaburzenia oddawania moczu                   |                |                | Niezbyt często    |                |
|  | Oddawanie moczu w nocy                       |                |                | Niezbyt często    |                |
|  | Śródmiąższowe zapalenie nerek                |                |                |                   | Rzadko         |
|  | Niewydolność nerek                           |                | Rzadko         |                   | Rzadko         |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi               | Zaburzenia erekcji/impotencja                | Niezbyt często |                | Niezbyt często    | Niezbyt często |
|  | Ginekomastia                                 |                |                | Niezbyt często    |                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania          | Osłabienie                                   | Często         | Niezbyt często | Często            |                |
|  | Obrzęki obwodowe                             | Często         | Często         |                   |                |
|  | Zmęczenie                                    | Często         | Często         | Często            |                |
|  | Ból w klatce piersiowej                      |                | Często         | Niezbyt często    |                |
|  | Gorączka                                     |                |                |                   | Rzadko         |
|  | Objawy grypopodobne                          |                | Często         |                   |                |

|                       |  |                |                |   |        |
|-----------------------|--|----------------|----------------|---|--------|
|                       | Letarg   |                | Rzadko         |   |        |
|                       | Złe samopoczucie   |                | Niezbyt często | Niezbyt często                                    |        |
|                       | Obrzęk   |                |                | Bardzo często                                     |        |
|                       | Ból  |                | Często         | Niezbyt często                                    |        |
|                       | Obrzęk twarzy  |                | Niezbyt często |   |        |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                  | Często         | Rzadko         |   | Często |
|                       | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi                    | Często         | Często         |   | Często |
|                       | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi             | Często         |                |   |        |
|                       | Zmniejszenie stężenia potasu we krwi                     | Niezbyt często |                |   |        |
|                       | Zwiększenie stężenia transferazy gamma-glutamylowej      | Niezbyt często |                |   |        |
|                       | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej       | Niezbyt często |                |   |        |
|                       | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | Niezbyt często |                |   |        |
|                       | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych               |                | Często         | Bardzo rzadko (zwykle współistnieje z cholestazą) |        |
|                       | Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi     |                | Często         |   |        |
|                       | Zmniejszenie masy ciała                                  |                |                | Niezbyt często                                    |        |
|                       | Zwiększenie masy ciała                                   |                |                | Niezbyt często                                    |        |

\*Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie antagonistów receptora angiotensyny II. U pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

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).

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z amlodypiną w stałych dawkach, których nie wykazano dla leku Elestar HCT, ani też olmesartanu medoksomilu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego (Tabela 2):

| <b>Tabela 2: Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i amlodypiny</b> |                              |                              |
|---|------------------------------|------------------------------|
| <b>Klasyfikacja układowo - narządowa</b>                          | <b>Częstość występowania</b> | <b>Działania niepożądane</b> |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                         | Rzadko                       | Nadwrażliwość na lek         |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                 | Niezbyt często               | Ból w nadbrzuszu             |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                     | Niezbyt często               | Oslabienie libido            |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                | Często                       | Obrzęk ciastowaty            |
|   | Niezbyt często               | Letarg                       |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej</b>       | Niezbyt często               | Ból kończyn                  |

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem w stałych dawkach, których nie wykazano dla leku Elestar HCT, ani też olmesartanu medoksomilu lub hydrochlorotiazylu stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego (Tabela 3):

| <b>Tabela 3: Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu</b> |                              |  |
|---|------------------------------|--|
| <b>Klasyfikacja układowo - narządowa</b>                                  | <b>Częstość występowania</b> | <b>Działania niepożądane</b>   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  | Rzadko                       | Zaburzenia przytomności (w tym utrata przytomności)                  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>                              | Niezbyt często               | Wyprysk  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej</b>               | Niezbyt często               | Ból kończyn  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>  | Rzadko                       | Niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. |

#### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy:*

Maksymalna dawka Elestar HCT to 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę. Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Elestar HCT u ludzi. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania produktu leczniczego Elestar HCT to niedociśnienie.

Najbardziej prawdopodobne skutki przedawkowania olmesartanu medoksomilu to niedociśnienie i tachykardia; w przypadku stymulacji układu przywspółczulnego (nerw błędny) może wystąpić bradykardia.

Można spodziewać się, że przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem i prawdopodobnie tachykardią odruchową. Odnotowano znaczne i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, powodujące wstrząs, również wstrząs zakończony zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy.

Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania to nudności i senność.

Hipokaliemia może prowadzić do kurczów mięśni i (lub) nasilenia zaburzenia rytmu serca związanych z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwartmicycznych.

#### *Leczenie:*

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Elestar HCT leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów.

Jeśli przyjęcie produktu leczniczego nastąpiło niedawno, można rozważać płukanie żołądka.

Wykazano, że podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub nie dłużej niż w ciągu 2 godzin od przyjęcia amlodypiny, istotnie zmniejsza wchłanianie amlodypiny.

Klinicznie znaczące niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Elestar HCT wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i płuc, ułożenia pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W przywróceniu napięcia naczyń i ciśnienia tętniczego przydatny może być lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Aby odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia.

Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić niedobory soli i płynów wewnątrznaczyniowych.

Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami, dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna. Możliwość usuwania olmesartanu lub hydrochlorotiazydu przez dializę nie jest znana.

Nie ustalono stopnia usuwania olmesartanu i hydrochlorotiazydu przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II, antagonistów wapnia, leki moczopędne

Kod ATC: C09DX03

Elestar HCT jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, olmesartan medoksomil, antagonistę wapnia, amlodypiny bezytan oraz tiazydowej 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.

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>), 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 AT<sub>1</sub> (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 (AT<sub>1</sub>) prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu krwi i zwiększenia stężenia angiotensyny I i II oraz niewielkiego zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu krwi.

W leczeniu nadciśnienia olmesartan medoksomil 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 tętnicze zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia.

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

Badanie ROADMAP (*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 dla angiotensyny II (AIIRA).

W odniesieniu do pierwszorzędowego 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 (*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, badano wpływ olmesartanu na wyniki 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, schyłkowej niewydolności nerek, zgonu 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 jakiejkolwiek 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%).

Amlodypina jako substancja czynna produktu leczniczego Elestar HCT jest antagonistą wapnia, hamującym przezbłonowy napływ jonów poprzez kanały typu L zależne od potencjału do serca i mięśni gładkich. Dane eksperymentalne wykazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dihydropirydynowymi i poza-dihydropirydynowymi. Amlodypina jest stosunkowo naczyniowybiórcza i oddziałuje silniej na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie tętnic, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, a tym samym – obniżenia ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem amlodypina powoduje długotrwałe, zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego. Brak danych, aby po podaniu pierwszej dawki wystąpiło niedociśnienie, tachyfilaksja podczas długotrwałego leczenia lub powrót nadciśnienia w przypadku nagłego przerwania leczenia.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem amlodypina powoduje skuteczne obniżenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Długotrwałe stosowanie amlodypiny nie wiąże się z istotnymi zmianami częstości akcji serca lub stężenia katecholamin w osoczu krwi. U pacjentów z nadciśnieniem, z zachowaną prawidłową czynnością nerek, amlodypina w dawkach terapeutycznych zmniejsza opór naczyniowy w nerkach, zwiększa współczynnik przesączania kłębuszkowego i efektywny przepływ osocza przez nerki, bez wpływu na przesączoną frakcję i białkomocz.

W badaniach hemodynamicznych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, jak również w badaniach klinicznych opartych na testach wysiłkowych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA, stwierdzono, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego, ocenianego na podstawie tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE) mającym na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE, wykazano, że amlodypina nie powoduje zwiększenia ryzyka śmiertelności ani łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W przedłużonym, długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE 2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, bez objawów



klinicznych lub wyników badań sugerujących chorobę niedokrwienną, leczonych ustaloną dawką inhibitorów ACE, digoksyny, leków moczopędnych i amlodypiny. W tym badaniu leczenie amlodypiną było powiązane ze wzrostem obrzęku płucnego, choć niekoniecznie z nasileniem objawów.

Badanie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) dotyczące zachorowalności i śmiertelności przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym - chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%). Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07),  $p=0,65$ . W obrębie wtórnego punktu końcowego, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Jednak, nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlorotalidon: (RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02],  $p=0,20$ ).

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm hipotensyjnego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazidy 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 hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko umieralności i chorobowości sercowo-naczyniowej.

### Wyniki badań klinicznych

W 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym dwie równoległe grupy pacjentów na 2492 pacjentach (67% osób rasy kaukaskiej) wykazano, że leczenie dawką 40 mg + 10 mg + 25 mg produktu leczniczego Elestar HCT powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego niż leczenie preparatem dwuskładnikowym odpowiednio w dawkach 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny, 40 mg olmesartanu medoksomilu + 25 hydrochlorotiazydu i 10 mg amlodypiny + 25 mg hydrochlorotiazydu.

W ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia, produkt leczniczy Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg w porównaniu z analogicznymi preparatami dwuskładnikowymi obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 3,8/6,7 mmHg oraz obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 7,1/9,6 mmHg.

Wskaźnik pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg dla pacjentów bez cukrzycy, oraz < 130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą) wynosił w 12 tygodniu odpowiednio od 34,9% do 46,6% dla grup leczonych preparatem dwuskładnikowym oraz do 64,3% dla produktu leczniczego Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg.

W drugim badaniu randomizowanym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym dwie równoległe grupy pacjentów, w badaniu na 2690 pacjentach (99,9% osób rasy kaukaskiej) wykazano, że leczenie produktem leczniczym Elestar HCT (20 mg + 5 mg + 12,5 mg, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 40 mg + 5 mg + 25 mg, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, 40 mg + 10 mg + 25 mg) powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w porównaniu do preparatów dwuskładnikowych odpowiednio w dawkach 20 mg olmesartanu medoksomilu + 5 mg amlodypiny, 40 mg olmesartanu medoksomilu + 5 mg amlodypiny i 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny, po 10 tygodniach leczenia.

Produkt leczniczy Elestar HCT w porównaniu z odpowiednimi preparatami dwuskładnikowymi obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 1.3/1.9 mmHg oraz obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej o dodatkowe 2.7/4.9 mmHg.

Wskaźnik pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg dla pacjentów bez cukrzycy, oraz < 130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą) wynosił w 10 tygodniu odpowiednio od 42,7% do 49,6% dla grup leczonych preparatem dwuskładnikowym oraz od 52,4% do 58,8% dla produktu leczniczego Elestar HCT.

W randomizowanym badaniu skojarzonym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby na 808 pacjentach (99,9% osób rasy kaukaskiej), u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po 8 tygodniach leczenia skojarzeniem 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym, wykazano, że leczenie produktem Elestar HCT powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej o dodatkowe 1,8/1.0 mmHg podczas podawania Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg oraz statystycznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej o dodatkowe 3.6/2.8 mmHg podczas podawania Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg w porównaniu do preparatu dwuskładnikowego w dawce 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny.

Wykazano, że leczenie produktem Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg w skojarzeniu trzyskładnikowym powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u statystycznie znacznie większej liczby badanych w porównaniu do leczenia preparatem dwuskładnikowym zawierającym 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny (41,3% vs 24,2%), natomiast leczenie produktem Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg w skojarzeniu trzyskładnikowym powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u większej liczby badanych w porównaniu do leczenia preparatem dwuskładnikowym zawierającym 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny (29,5% vs 24,2%), u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez leczenie produktem dwuskładnikowym.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Elestar HCT było podobne niezależnie od wieku i płci oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez niej.

#### Inne informacje:

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badano 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 wykazały brak 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.

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 1 724 62 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).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę każdej substancji u zdrowych osób.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Elestar HCT u zdrowych osób dorosłych maksymalne stężenie olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w osoczu krwi pojawia się odpowiednio po 1,5 – 3 godzinach, po 6 – 8 godzinach oraz po 1,5 – 2 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu produktu leczniczego Elestar HCT odpowiadają szybkości i stopniowi wchłaniania po przyjęciu tych substancji czynnych w oddzielnych tabletkach (olmesartan medoksomil i amlodypina z hydrochlorotiazydem jako tabletka jednoskładnikowa lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd z amlodypiną jako tabletka jednoskładnikowa). Pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną produktu leczniczego Elestar HCT.

### *Olmesartan medoksomil*

#### Wchłanianie i dystrybucja

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Jest szybko przekształcany w farmakologicznie czynny metabolit – olmesartan przez esterazy w błonie śluzowej jelit oraz we krwi wrotnej podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. W osoczu krwi i wydalinach nie zaobserwowano

niezmienionego olmesartanu medoksomilu ani niezmienionego łańcucha bocznego medoksomilu. Średnia całkowita biodostępność olmesartanu w postaci tabletek wynosi 25,6%.

Średnie maksymalne stężenie olmesartanu w osoczu krwi ( $C_{max}$ ) występuje w ciągu około 2 godzin od podania doustnej dawki olmesartanu medoksomilu, a stężenia olmesartanu w osoczu zwiększa się w przybliżeniu liniowo podczas zwiększania pojedynczych dawek doustnych aż do około 80 mg.

Pokarm ma minimalny wpływ na biodostępność olmesartanu i dlatego olmesartan medoksomil można przyjmować podczas posiłku, jak i niezależnie od posiłku.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki olmesartanu w zależności od płci.

Olmesartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99,7%), natomiast niewielka jest możliwość klinicznie znaczących interakcji podstawiania wiązań białkowych między olmesartanem a innymi jednocześnie podawanymi substancjami czynnymi tworzącymi silne wiązania z białkami (co potwierdzono brakiem klinicznie istotnej interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Możliwość wiązania olmesartanu z krwinkami jest bardzo niewielka. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dożylnym jest mała (16 – 29 l).

#### Metabolizm i eliminacja

Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zwykle 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo mały w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę obiegiem krwi (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej olmesartanu medoksomilu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , 10% – 16% podanego izotopu promieniotwórczego wykrytego w moczu (przeważającą ilość w ciągu 24 godzin od podania dawki), a pozostałą ilość stwierdzono w kale. Na podstawie ogólnoustrojowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest usuwany zarówno przez nerki (ok. 40%), jak również z żółcią przez wątrobę (ok. 60%). Całą odzyskaną promieniotwórczość zidentyfikowano jako olmesartan. Nie wykryto innych znaczących metabolitów. Powtórne wchłanianie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, jego stosowanie u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu wynosi od 10 do 15 godzin po wielokrotnym podaniu doustnym. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po kilku pierwszych dawkach (po 2-5 dniach) i nie obserwuje się kumulacji po 14 dniach podawania produktu leczniczego. Klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 0,5 – 0,7 l/h i nie jest zależny od dawki.

#### Interakcje produktu:

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:

Jednoczesne podanie 40 mg olmesartanu medoksomilu oraz 3750 mg kolesewelamu chlorowodorku zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  o 28% oraz zmniejszenie AUC olmesartanu o 39%. W przypadku podania olmesartanu medoksomilu 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodorku 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 chlorowodorku (patrz punkt 4.5).

#### Amlodypina

##### Wchłanianie i dystrybucja

Po doustnym podaniu dawki terapeutycznej amlodypina dobrze się wchłania, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% związana z białkami osocza.

Wchłanianie amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem spożywania pokarmu.

##### Metabolizm i eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów; 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

### *Hydrochlorotiazyd*

#### Wchłanianie i dystrybucja

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

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie człowieka i jest wydalany niemalże całkowicie do moczu jako niezmienną substancję czynną. Około 60% podanej doustnej 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.

### **Farmakokinetyka w specjalnych populacjach**

#### *Dzieci i młodzież:*

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Elestar HCT we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym.

#### *Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsi):*

U pacjentów z nadciśnieniem, pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie równowagi dynamicznej zwiększa się u osób w podeszłym wieku o około 35% (wiek 65-75 lat) oraz o ok. 44% u osób w wieku  $\geq 75$  lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Może to przynajmniej częściowo wiązać się z przeciętnym pogorszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów. Dawka zalecana dla osób w podeszłym wieku jest jednak taka sama, choć należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest porównywalny w przypadku pacjentów młodych i starszych. U osób w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji były zgodne ze spodziewanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów (patrz punkt 4.4).

Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazylu 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, AUC olmesartanu w stanie równowagi dynamicznej zwiększa się o 62%, 82% i 179% odpowiednio w łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej niewydolności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka olmesartanu medoksomilu nie została jeszcze zbadana u osób poddawanych dializie.

Amlodypina w dużym stopniu jest metabolizowana do nieczynnych metabolitów. 10% substancji jest wydalane w stanie niezmiennym z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie wykazują korelacji ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów amlodypinę można podawać w zwykłej dawce. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Okres półtrwania hydrochlorotiazylu ulega wydłużeniu u pacjentów z niewydolnością nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Po doustnym podaniu dawki pojedynczej pacjentom z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, wartości AUC olmesartanu są większe odpowiednio o 6% i 65% w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Po 2 godzinach od podania dawki niezwiązana frakcja olmesartanu u osób zdrowych, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi odpowiednio 0,26%, 0,34% i 0,41%.

Po podaniu wielokrotnym pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC olmesartanu jest ponownie o ok. 65% większa niż w grupie kontrolnej osób zdrowych. Średnie wartości  $C_{max}$  olmesartanu są podobne u osób zdrowych i osób z zaburzeniami czynności wątroby. Nie dokonywano oceny olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens amlodypiny i wydłuża okres półtrwania, co powoduje zwiększenie AUC o około 40% – 60% (patrz punkty 4.2, 4.4).

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### **Olmesartan medoksomil+ Amlodypina+ Hydrochlorotiazyd**

W badaniu toksyczności dla wielokrotnych dawek doustnych wykazano, że przyjmowanie skojarzenia olmesartanu medoksomilu, amlodypiny oraz hydrochlorotiazydu u szczurów nie nasiliło poprzednio odnotowanych i istniejących toksyczności poszczególnych substancji, nie powodowało jakichkolwiek nowych toksyczności oraz nie odnotowano również zjawiska synergii toksyczności.

Nie przeprowadzono dodatkowych badań dotyczących działania mutagennego, karcynogennego i toksycznego wpływu na rozród dla produktu leczniczego Elestar HCT.

#### *Olmesartan medoksomil*

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i psów olmesartan medoksomil wykazywał działania podobne do innych antagonistów receptorów  $AT_1$  i inhibitorów ACE: zwiększenie stężenia mocznika (BUN) i kreatyniny we krwi; zmniejszenie masy serca; zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczba erytrocytów, hemoglobiny, wartość hematokrytu); potwierdzone histologicznie uszkodzenia nerek (zmiany regeneracyjne nabłonka nerek, pogrubienie błony podstawnej, rozszerzenie kanalików). Takie działania niepożądane spowodowane farmakologicznym działaniem olmesartanu medoksomilu występowały również w badaniach przedklinicznych innych antagonistów receptorów  $AT_1$  i inhibitorów ACE i można je zmniejszyć poprzez jednoczesne doustne podanie chlorku sodu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów  $AT_1$  stwierdzono, że olmesartan medoksomil zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w kulturach komórkowych *in vitro*. Nie odnotowano znaczącego działania w kilku badaniach *in vivo* z użyciem olmesartanu medoksomilu. Ogólne dane z programu badającego genotoksyczność wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby olmesartan miał działanie genotoksyczne w przypadku stosowania go w warunkach klinicznych.

Nie stwierdzono działań rakotwórczych olmesartanu medoksomilu na szczurach i myszach transgenicznych.

W badaniach rozrodczości u szczurów nie stwierdzono wpływu olmesartanu medoksomilu na płodność i nie znaleziono dowodów na jego działanie teratogenne. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, narażenie na olmesartan medoksomil zmniejszało przeżywalność

potomstwa, a narażenie matek w późnym okresie ciąży i w okresie laktacji powodowało poszerzenie miedniczek nerkowych.

Nie odnotowano u królików oznak działania fetotoksycznego.

### *Amlodypina*

Toksyczny wpływ na rozmnażanie:

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności:

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ośmiokrotnie\* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza:

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała\*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

### *Hydrochlorotiazyd*

Badania z hydrochlorotiazylem potwierdziły działanie genotoksyczne i rakotwórcze na niektóre modele doświadczalne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń:*

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Koloidalny dwutlenek krzemu bezwodny

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (wyłącznie w tabletkach powlekanych 20 mg+5 mg+12,5 mg, 40 mg+10 mg+12,5 mg, 40 mg+10 mg+25 mg)

Żelaza tlenek czarny (E 172) (wyłącznie w tabletkach powlekanych 20 mg+5 mg+12,5 mg)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister laminowany poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister laminowany poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium z perforacją w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28, 10 x 30 tabletek powlekanych w blistrach.

Wielkości opakowań: 10 x 1, 50 x 1 oraz 500 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Elestar HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: 18947

Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: 18948

Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: 18949

Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane: 18950

Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane: 18951

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.11.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.01.2025



