

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amolisa HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 3,0 mg laktozy.

Amolisa HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 6,0 mg laktozy.

Amolisa HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 6,0 mg laktozy.

Amolisa HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 6,0 mg laktozy.

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

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 6,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Amolisa HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 8 mm]

Jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S1” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Amolisa HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 10,5 mm]

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S2” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Amolisa HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 10,5 mm]

Szaroczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S3” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Amolisa HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 15 x 7 mm]
Jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S4” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Amolisa HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 15 x 7 mm]
Szaroczerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Leczenie skojarzone

Produkt leczniczy Amolisa 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 Amolisa 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 Amolisa HCT to jedna tabletka na dobę.

Leczenie skojarzone

Produkt leczniczy Amolisa 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.

Produkt leczniczy Amolisa 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 produktu leczniczego Amolisa HCT o mocy 20 mg + 5 mg + 12,5 mg.

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

Produkt leczniczy Amolisa 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 produktu leczniczego Amolisa HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 12,5 mg.

Produkt leczniczy Amolisa HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie produktu leczniczego Amolisa HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg lub produktu leczniczego Amolisa 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 przedstawieni na produkt leczniczy Amolisa HCT zawierający te same dawki składników.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Amolisa 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 produktu leczniczego Amolisa 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 leczniczego Amolisa 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 produktu leczniczego Amolisa HCT to 20 mg + 5 mg + 12,5 mg na dobę.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka produktu leczniczego Amolisa HCT nie może być większa niż 20 mg + 5 mg + 12,5 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się bardzo dokładne 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 Amolisa 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 Amolisa 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 Amolisa 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 leczniczy Amolisa 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 Amolisa HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Ze względu na zawartość amlodypiny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Amolisa 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 mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotycząc 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 Amolisa HCT lub bardzo dokładną obserwację pacjenta przez 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, skąpomoczności 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 Amolisa 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 ml/min) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amolisa 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 Amolisa 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 bardzo dokładnie monitorowane.

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, [w tym olmesartanem medoksomilu] 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 medoksomilu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesrtan 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 produkt leczniczy Amolisa 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 Amolisa 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 leczniczym Amolisa 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 Amolisa 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 leczniczego Amolisa HCT, na receptory angiotensyny II (AT1), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się bardzo dokładną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność oraz często kontrolować 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 leczniczym Amolisa 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 hipomagnezмии.

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 Amolisa 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 one 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 wznawiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa).

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

Produkt leczniczy Amolisa HCT nie jest wskazana 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 produktu leczniczego Amolisa 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 narażania 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 hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Amolisa HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazzyd 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 olmesartanu medoksomilem, amlodypiną i hydrochlorotiazydem obejmujących pacjentów rasy czarnej (30%), patrz również punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje dotyczące produktu złożonego Amolisa 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 Amolisa HCT i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie produktu leczniczego Amolisa HCT i litu okaże się niezbędne, zaleca się bardzo dokładne 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 cyklooksigenazę 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 Amolisa 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 produktem leczniczym Amolisa HCT, należy kontrolować 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 solny w żołądku (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, stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia. Zaleca się bardzo dokładną 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 zgonu 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 amlodypiny 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 Amolisa 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 spowodowana 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 ze względu na jego zmniejszone wydalanie. Jeżeli istnieje konieczność stosowania suplementacji wapnia, należy kontrolować jego stężenie w surowicy pacjenta i odpowiednio do wyniku modyfikować dawkę wapnia.

Żywiec - kolestyramina i kolestypol

W obecności żywic 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 leczniczego Amolisa 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 przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (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 przeciwcholinolitycznym (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 hydrochlorotiazydu.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i 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 tiazidu 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 hydrochlorotiazidu i metylodopy.

Cyklosporyna

Jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykემii 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 Amolisa 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 Amolisa 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 bardzo dokładnie 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 żółtaczkę, 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 leczniczego Amolisa HCT i zaleca się podawanie innych produktów, 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 leczniczego Amolisa HCT w okresie karmienia piersią. Jeżeli podczas karmienia piersią stosuje się produkt leczniczy Amolisa 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 Amolisa HCT ustalano w badaniach klinicznych z udziałem 7 826 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z amlodypiną i

hydrochlorotiazylem.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego Amolisa 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 hydrochlorotiazidu na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem leczniczym Amolisa 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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 leczniczego Amolisa HCT i dla pojedynczych substancji.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania			
		Amolisa HCT	Olmesartan	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często			
	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	
	Osłabienie 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 i wtórna jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (patrz punkt 4.4)				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 dławicy piersiowej)	
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
	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
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko		
	Obrzęk naczynioruchowy jelit		Rzadko		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby			Bardzo rzadko	
	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)			Bardzo rzadko	Rzadko
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego				Rzadko
	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*		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-ego				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-ego				Rzadko
	Toksyczne martwice 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	Kurcze mięśni	Często	Rzadko	Często	
	Obrzęk stawów	Często			

podskórnej	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 rhabdmiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie antagonistów receptora angiotensyny II. U pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano pojedyncze przypadki zespołu popapiramidowego.

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 do obrotu, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z amlodypiną w stałych dawkach, których nie wykazano dla olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu, ani też olmesartanu medoksomilu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego (Tabela 2):

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazydem w stałych dawkach, których nie wykazano dla olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu, ani też olmesartanu medoksomilu lub hydrochlorotiazydu stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego (Tabela 3):

Tabela 3: Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zaburzenia przytomności (w tym utrata przytomności)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból kończyn
Badania diagnostyczne	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 produktu leczniczego Amolisa HCT to 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę. Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Amolisa HCT u ludzi. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania produktu leczniczego Amolisa 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 przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Amolisa 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 rozważyć 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 Amolisa HCT wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym bardzo dokładnego

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

Amolisa HCT jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, olmesartan medoksomil, antagonistę wapnia, amlodypiny bezylan oraz tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każda z substancji czynnych z osobna.

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczyniowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działania angiotensyny II obejmują skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wytwarzania i uwalniania aldosteronu, pobudzenie pracy serca i wchłanianie zwrotne sodu w nerkach. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II, zależne od pobudzenia receptora AT₁ (skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu), w tkankach mięśni gładkich i nadnerczy. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła i szlaku produkcji angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu do receptorów angiotensyny II (AT₁) prowadzi do 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 4 447 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 pierwszorzędnego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka odnośnie czasu wystąpienia mikroalbuminurii, na korzyść olmesartanu. Po uwzględnieniu różnic w odniesieniu do ciśnienia tętniczego zmniejszenie tego ryzyka nie było już statystycznie istotne. U 8,2% (178 z 2 160) pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan i 9,8% (210 z 2 139) 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 mięśnia sercowego 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 jakiegokolwiek przyczyny) wystąpił u 116 pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan (41,1%) i u 129 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (45,4%), (HR 0,97 [95% CI 0,75-1,24]; $p = 0,791$). Drugorzędowy złożony sercowo-naczyniowy punkt końcowy wystąpił u 40 pacjentów otrzymujących olmesartan (14,2%) i u 53 pacjentów otrzymujących placebo (18,7%). Obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u 10 (3,5%) pacjentów leczonych olmesartanem wobec 3 (1,1%) pacjentów otrzymujących placebo, zgon z jakiegokolwiek przyczyny: odpowiednio 19 (6,7%) wobec 20 (7,0%), udar niezakończony zgonem: 8 (2,8%) wobec 11 (3,9%) oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem: 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%).

Amlodypina jako substancja czynna produktu leczniczego Amolisa HCT jest antagonistą wapnia, hamującym przezłonowy 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 amin katecholowych w osoczu. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 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 wskazujących na chorobę niedokrwienną, leczonych ustaloną dawką inhibitorów ACE, glikozydami naparstnicy i lekami moczopędnymi, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej populacji stosowanie amlodypiny wiązało się ze zwiększoną liczbą zgłoszeń obrzęku płuc, nie wykazując jednocześnie istotnej różnicy w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z placebo.

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 na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym-chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, 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 mięśnia sercowego 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%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego 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. Tiazydy wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, wzrostu aktywności reniny w osoczu i wzrostu wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji zwiększonej utraty potasu i wodorowęglanów z moczem i spadku stężenia potasu w surowicy krwi. W oddziaływaniu renina aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego łączne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II prowadzi do odwrócenia utraty potasu związanej z tiazydowymi lekami moczopędnymi. W przypadku hydrochlorotiazydu początek działania moczopędnego występuje po około 2 godzinach od podania leku, maksymalny efekt po około 4 godzinach, natomiast jego działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

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

Wyniki badań klinicznych

W 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym dwie równoległe grupy pacjentów na 2 492 pacjentach (67% osób rasy kaukaskiej) wykazano, że leczenie produktem leczniczym zawierającym olmesartan medoksomilu, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 10 mg + 25 mg, powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego niż leczenie produktem dwuskładnikowym odpowiednio w dawkach 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny, 40 mg olmesartanu medoksomilu + 25 mg hydrochlorotiazydu i 10 mg amlodypiny + 25 mg hydrochlorotiazydu.

W ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia, produkt leczniczy zawierający olmesartan medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 10 mg + 25 mg w porównaniu z analogicznymi produktami 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 produktem dwuskładnikowym oraz do 64,3% leczonych produktem leczniczym zawierającym olmesartan medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 10 mg + 25 mg.

W drugim badaniu randomizowanym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym dwie równoległe grupy pacjentów, w badaniu na 2 690 pacjentach (99,9% osób rasy kaukaskiej) wykazano, że leczenie produktem leczniczym zawierającym olmesartan medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd (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 produktów 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 zawierający olmesartan medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w porównaniu z odpowiednimi produktami 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 produktem dwuskładnikowym oraz od 52,4% do 58,8% dla produktu leczniczego zawierającego olmesartan medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd.

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 zawierającym olmesartanu medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej o dodatkowe 1,8/1,0 mmHg podczas podawania produktu leczniczego zawierającego olmesartanu medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 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 produktu leczniczego zawierającego olmesartanu medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 10 mg + 25 mg w porównaniu do produktu dwuskładnikowego w dawce 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym zawierającym olmesartanu medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 10 mg + 25 mg w skojarzeniu trzyskładnikowym powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u statystycznie znacznie większej liczby badanych w porównaniu do leczenia produktem dwuskładnikowym zawierającym 40 mg olmesartanu medoksomilu + 10 mg amlodypiny (41,3% vs 24,2%), natomiast leczenie produktem leczniczym zawierającym olmesartanu medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 10 mg + 12,5 mg w skojarzeniu trzyskładnikowym powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u większej liczby badanych w porównaniu do leczenia produktem 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 leczniczego zawierającego olmesartanu medoksomil, amlodypinę i hydrochlorotiazyd 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 172 462 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 Amolisa HCT u zdrowych osób dorosłych maksymalne stężenie olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w osoczu krwi pojawia się odpowiednio po 1,5 do 3 godzinach, po 6 do 8 godzinach oraz po 1,5 do 2 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu produktu leczniczego Amolisa 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 Amolisa 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 doustnym 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}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 chlorowodoru zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie $C_{\max}$ o 28% oraz zmniejszenie AUC olmesartanu o 39%. W przypadku podania olmesartanu medoksomilu 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru obserwowano słabsze działanie, tj. zmniejszenie $C_{\max}$ i AUC odpowiednio o 4% i 15%. Okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu został skrócony o 50-52% niezależnie czy był podany jednocześnie, czy 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 4.5).

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 hydrochlorotiazydem czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazydu ($T_{\max}$) 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 hydrochlorotiazydu wynosi 10-15 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Amolisa 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 ≥ 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 wskazują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i z nadciśnieniem tętniczym, 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 niezmienionym 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 hydrochlorotiazydu 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.

Badania potwierdzające brak dodatkowego działania mutagennego, karcynogennego i toksycznego wpływu na rozrodczość zostały przeprowadzone w oparciu o dobrze poznany profil bezpieczeństwa dla poszczególnych substancji czynnych.

Olmesartan medoksomil

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i psów olmesartan medoksomil wykazywał działania podobne do innych antagonistów receptorów AT₁ i inhibitorów ACE: zwiększenie stężenia mocznika (BUN) i kreatyniny we krwi; zmniejszenie masy serca; zmniejszenie parametrów czerwonych (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 AT₁ i inhibitorów ACE i można je zmniejszyć poprzez jednoczesne doustne podanie chlorku sodu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów AT₁ 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 działania rakotwórczego 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. U królików nie odnotowano 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 na dobę (w przeliczeniu na mg/m² 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 amlodypiny 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 na 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/m² 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 hydrochlorotiazydem potwierdziły działanie genotoksyczne i rakotwórcze na niektóre modele doświadczalne. Jednakże szerokie doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu u ludzi nie wykazało związku pomiędzy jego stosowaniem a wzrostem nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101 i PH-102)

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza

Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Talk

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

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Amolisa HCT są dostępne w potrójnie laminowanym na zimno blistrze z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium lub w przezroczystym blistrze z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 60, 98 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać potencjalne ryzyko dla środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amolisa HCT, 20 mg + 5 mg + 12,5 mg, pozwolenie nr: 26912
Amolisa HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, pozwolenie nr: 26913
Amolisa HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, pozwolenie nr: 26915
Amolisa HCT, 40 mg + 5 mg + 25 mg, pozwolenie nr: 26914
Amolisa HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, pozwolenie nr: 26916

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-02-10

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025-01-22