CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olmita, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Olmita, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Olmita, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olmita, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Olmita, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Olmita, 40 mg + 10, mg tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Olmita, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 4,20 mg laktozy jednowodnej.

Olmita, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 8,40 mg laktozy jednowodnej.

Olmita, 40 mg + 10, mg tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 8,40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Olmita, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Białe lub prawie białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach. Wymiary tabletki: średnica 7 mm, grubość 2,5 - 4,2 mm.

Olmita, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane:
Bladobrązowo-żółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, oznaczone znakiem 5 na jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica 9 mm, grubość 3,6 - 5,3 mm.

Olmita, 40 mg + 10, mg tabletki powlekane:
Brązowo-czerwone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z rowkiem po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica 9 mm, grubość 3,6 - 5,3 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt leczniczy Olmita jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem lub amlodypiną (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
Zalecana dawka produktu leczniczego Olmita to jedna tabletka na dobę.

Produkt leczniczy Olmita o mocy 20 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg.

Produkt leczniczy Olmita o mocy 40 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Olmita o mocy 20 mg + 5 mg.

Produkt leczniczy Olmita o mocy 40 mg + 10 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Olmita o mocy 40 mg + 5 mg.

Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego złożonego. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na leczenie produktem leczniczym złożonym.

Pacjentom otrzymującym olmesartan medoksomil i amlodypinę w oddzielnych preparatach można ze względu na wygodę stosowania podawać produkt Olmita zawierający takie same dawki substancji czynnych.

Produkt Olmita można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)
U pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania zalecanej dawki, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Należy uważnie monitorować ciśnienie tętnicze, jeżeli konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg olmesartanu medoksomilu na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania większych dawek, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20 – 60 ml/min) maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg na dobę. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olmita u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) (patrz punkty 4.4, 5.2).
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt Olmita należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4, 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują już leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe, wskazane jest ścisłe monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek. Brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u

pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W tej grupie pacjentów produkt Olmita należy więc stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie powoli ją zwiększać. Stosowanie produktu leczniczego Olmita u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Olmita u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne.

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Olmita z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Ze względu na zawartość amlodypiny stosowanie produktu leczniczego Olmita jest przeciwwskazane również u pacjentów:
  - z ciężkim niedociśnieniem,
  - we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogennym),
  - ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
  - z niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z hipowolemią lub niedoborem sodu:
U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi podawaniem dużych dawek leków moczopędnych, ograniczeniem soli kuchennej w diecie, biegunką lub wymiotami, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Olmita lub ścisłą obserwację 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 innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, np. antagonistami receptorów angiotensyny II, wiąże się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek.

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:
Podczas stosowaniu produktu leczniczego Olmita u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olmita u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny

< 20 ml/min) (patrz punkty 4.2, 5.2). Brak doświadczeń dotyczących podawania produktu leczniczego Olmita pacjentom po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki lub pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny < 12 ml/min).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności wątroby:
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan medoksomil (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podając produkt Olmita 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 i podczas zwiększania dawki. Stosowanie produktu leczniczego Olmita jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia:
Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II i inhibitorów ACE, podczas leczenia może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i (lub) niewydolności serca (patrz punkt 4.5). U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia potasu w surowicy.
Należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w przypadku jednoczesnego podawania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna, itp.).

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

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu:
Ze względu na zawartość amlodypiny, podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

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 Olmita u tych pacjentów.

Niewydolność serca:
U podatnych osób może dojść do zaburzenia czynności nerek jako skutku 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 receptorów 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 serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym podawania amlodypiny pacjentom z ciężką

niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Enteropatia typu celiakii:
U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznawiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć konsultację u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa).

Różnice etniczne:
Podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów angiotensyny II, działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Olmita może być nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

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

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

Inne:
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.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc uważa się , że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje dotyczące produktu leczniczego złożonego Olmita

Należy uwzględnić podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) może nasilać hipotensyjne działanie produktu leczniczego Olmita.

Możliwe interakcje dotyczące substancji czynnej produktu leczniczego Olmita – olmesartanu medoksomilu

Jednoczesne stosowanie niezalecane

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 w osoczu
Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna, inhibitory ACE) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Jeśli konieczne jest podawanie preparatów wpływających na stężenie potasu w skojarzeniu z produktem leczniczym Olmita, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Lit
Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Olmita i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie produktu leczniczego Olmita i litu okaże się niezbędne, zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) oraz niewybiórcze NLPZ
Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek podczas rozpoczynania takiego leczenia skojarzonego, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe
Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodorku 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 chlorowodorku zmniejsza interakcję tych substancji. Należy rozważyć podawanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodorku (patrz punkt 5.2).

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

Olmesartan medoksomil nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny oraz na farmakokinetykę digoksyny. Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu i prawastatyny nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę obu substancji czynnych u zdrowych ochotników.

Olmesartan nie wykazywał klinicznie znaczącego wpływu hamującego *in vitro* na ludzkie enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450 oraz nie wykazywał bądź wykazywał nieznaczne działanie indukujące na cytochrom P450 u szczurów. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji między olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez wyżej wymienione enzymy cytochromu P450.

Możliwe interakcje dotyczące substancji czynnej produktu leczniczego Olmita - amlodypiny

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) mogło powodować zwiększenie, nawet znaczne, stężenia amlodypiny w osoczu. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia. Może być konieczna kontrola kliniczna oraz 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.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność amlodypiny, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

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

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

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

Symwastatyna
Jednoczesne, wielokrotne podawania amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę, w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Takrolimus
W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. 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 (mTOR)
Inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami mTOR, amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna
Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny ani u zdrowych ochotników, ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących produkt Olmita.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz punkt 4.3)
Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Olmita u kobiet w ciąży. Nie

przeprowadzono badań na temat toksycznego wpływu produktu leczniczego Olmita na rozrodczość u zwierząt.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)

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

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

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

Jeśli narażenie na AIIRAs wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)

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

W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olmita w pierwszym trymestrze ciąży i jest on przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
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.

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania olmesartanu i amlodypiny podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Olmita, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

Płodność
U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność nie są wystarczające. 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 obsługiwania maszyn

Olmita może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy, ból głowy, nudności i uczucie zmęczenia, które mogą wpływać na zdolność reagowania. Należy zachować ostrożność szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Olmita są obrzęki obwodowe (11,3%), ból głowy (5,3%) i zawroty głowy (4,5%).

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

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Olmesartan + Amlodypina	Olmesartan	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia			Bardzo rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne/ Nadwrażliwość na lek	Rzadko		Bardzo rzadko
	Reakcja anafilaktyczna		Niezbyt często	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia			Bardzo rzadko
	Hiperkaliemia	Niezbyt często	Rzadko	
	Hipertriglicerydemia		Często	
	Hiperurykemia		Często	
Zaburzenia psychiczne	Dezorientacja			Rzadko
	Depresja			Niezbyt często
	Bezsenność			Niezbyt często
	Drażliwość			Niezbyt często
	Osłabienie libido	Niezbyt często		
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)			Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często	Często
	Zaburzenia smaku			Niezbyt często
	Ból głowy	Często	Często	Często (szczególnie na początku leczenia
	Hipertonia			Bardzo rzadko
	Niedoczulica	Niezbyt często		Niezbyt często
	Letarg	Niezbyt często		
	Parestezja	Niezbyt często		Niezbyt często

	Neuropatia obwodowa			Bardzo rzadko
	Zawroty głowy ortostatyczne	Niezbyt często		
	Zaburzenia snu			Niezbyt często
	Senność			Często
	Omdlenie	Rzadko		Niezbyt często
	Drżenie			Niezbyt często
	Zaburzenia pozapiramidowe			Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)			Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny			Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Dusznica bolesna		Niezbyt często	Niezbyt często (w tym zaostrzenie dusznicy bolesnej)
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)			Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego			Bardzo rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		Często
	Tachykardia	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	Rzadko		Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych			Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Duszność	Niezbyt często		Często
	Zapalenie gardła		Często	
	Nieżyt błony śluzowej nosa		Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha		Często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)			Niezbyt często
	Zaparcie	Niezbyt często		
	Biegunka	Niezbyt często	Często	
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często		Niezbyt często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie żołądka			Bardzo rzadko
	Zapalenie żołądka i jelit		Często	
	Rozrost dziąseł			Bardzo rzadko
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często

	Zapalenie trzustki			Bardzo rzadko
	Ból w nadbrzuszu	Niezbyt często		
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	Bardzo rzadko (często współistniejące z cholestazą)
	Zapalenie wątroby			Bardzo rzadko
	Żółtaczka			Bardzo rzadko
	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*		Nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy		Rzadko	Bardzo rzadko
	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Rumień wielopostaciowy			Bardzo rzadko
	Wykwit		Niezbyt często	Niezbyt często
	Złuszczające zapalenie skóry			Bardzo rzadko
	Zwiększona potliwość			Niezbyt często
	Nadwrażliwość na światło			Bardzo rzadko
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Obrzęk Quinckego			Bardzo rzadko
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Przebarwienie skóry			Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona			Bardzo rzadko
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
	Toksyczna martwica naskórka			Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek			Często
	Ból stawów			Niezbyt często
	Zapalenie stawów		Często	
	Ból pleców	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Ból mięśni		Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból kończyn	Niezbyt często		
	Ból kości		Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		Rzadko	
	Krwiomocz		Często	
	Częstsze oddawanie moczu			Niezbyt często
	Zaburzenia oddawania moczu			Niezbyt często

	Konieczność oddawania moczu w nocy			Niezbyt często
	Częstomocz	Niezbyt często		
	Niewydolność nerek		Rzadko	
	Zakażenie dróg moczowych		Często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji/impotencja	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ginekomastia			Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Ból w klatce piersiowej		Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Rzadko	Niezbyt często	
	Uczucie zmęczenia	Często	Często	Często
	Objawy grypopodobne		Często	
	Letarg		Rzadko	
	Złe samopoczucie		Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk	Często		Bardzo często
	Ból		Często	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	Często	Często	
	Obrzęk powstający pod wpływem ucisku	Często		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko	
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		Często	
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi		Często	
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często		
	Zmniejszenie masy ciała			Niezbyt często
	Zwiększenie masy ciała			Niezbyt często

* Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby o czasie trwania od kilku miesięcy do lat, które ustępowały po odstawieniu olmesartanu.

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy, skojarzone pod względem czasowym z przyjmowaniem antagonistów receptorów angiotensyny II. U pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

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
Telefon: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Olmita. Najbardziej prawdopodobne objawy 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 możliwą odruchową tachykardią. Odnotowano znaczne i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, powodujące wstrząs, również wstrząs zakończony zgonem.
Rzadko notowano niekardiogenny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynnikami predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie
Jeśli przyjęcie produktu leczniczego nastąpiło niedawno, można rozważać płukanie żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego 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 Olmita wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i płuc, ułożenia pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W przywróceniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi przydatny może być lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Aby odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych korzystne może być podanie dożylne glukonianu wapnia.

Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami, dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna. Nie wiadomo czy olmesartan ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające blokery receptora angiotensyny II i blokery kanału wapniowego, kod ATC C09DB02

Mechanizm działania
Olmita jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II – olmesartan medoksomil i antagonistę wapnia – amlodypiny bezylan. Skojarzenie tych substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z substancji czynnych z osobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt złożony Olmita
W 8-tygodniowym, randomizowanym badaniu zaprojektowanym statystycznie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1940 pacjentów (71% osób rasy białej i 29% osób innych ras) wykazano, że leczenie każdą dawką złożonego produktu leczniczego Olmita powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego niż obie substancje czynne stosowane oddzielnie. Średnia zmiana skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi była zależna od dawki: -24/-14 mmHg (produkt złożony 20 mg + 5 mg), -25/-16 mmHg (produkt złożony 40 mg + 5 mg) oraz -30/-19 mmHg (produkt złożony 40 mg + 10 mg).

W porównaniu z produktem leczniczym Olmita o mocy 20 mg + 5 mg, Olmita o mocy 40 mg + 5 mg obniżał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej o dodatkowe 2,5/1,7 mmHg. Analogicznie, produkt leczniczy Olmita o mocy 40 mg + 10 mg obniżał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej dodatkowo o 4,7/3,5 mmHg w porównaniu do produktu leczniczego Olmita o mocy 40 mg + 5 mg.

Wskaźnik pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg dla pacjentów bez cukrzycy oraz < 130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą) wynosił odpowiednio 42,5%, 51,0% i 49,1% dla produktu leczniczego Olmita 20 mg + 5 mg, 40 mg + 5 mg i 40 mg + 10 mg.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Olmita występuje w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

W drugim randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, oceniano skuteczność dodatkowej terapii amlodypiną u pacjentów rasy białej, u których nie udało się dostatecznie kontrolować ciśnienia krwi w trakcie 8-tygodniowej monoterapii z zastosowaniem 20 mg olmesartanu medoksomilu.

U pacjentów otrzymujących nadal jedynie 20 mg olmesartanu medoksomilu skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi obniżyło się po kolejnych 8 tygodniach o -10,6/ -7,8 mmHg. Podawanie dodatkowo 5 mg amlodypiny przez 8 tygodni spowodowało zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o -16,2/-10,6 mmHg (p = 0.0006).

Współczynnik pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi (< 140/90 mmHg u pacjentów bez cukrzycy oraz < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) wynosił 44,5% dla produktu złożonego o mocy 20 mg + 5 mg, w porównaniu z 28,5% dla samego olmesartanu medoksomilu o mocy 20 mg.

W kolejnym badaniu oceniano skuteczność dodawania różnych dawek olmesartanu medoksomilu u pacjentów rasy białej, których ciśnienia krwi nie dało się skutecznie kontrolować w trakcie 8-tygodniowej monoterapii z zastosowaniem 5 mg amlodypiny.

U pacjentów nadal otrzymujących jedynie 5 mg amlodypiny ciśnienie skurczowe/rozkurczowe obniżyło się po kolejnych 8 tygodniach o -9,9/ -5,7 mmHg. Dodanie 20 mg olmesartanu medoksomilu spowodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o -15,3/-9,3 mmHg, natomiast dodanie 40 mg olmesartanu medoksomilu spowodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o -16,7/-9,5 mmHg (p < 0.0001).

Współczynnik pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi (< 140/90 mmHg u pacjentów bez cukrzycy oraz < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) wyniósł 29,9% dla grupy nadal otrzymującej jedynie 5 mg amlodypiny, 53,5% dla grupy otrzymującej Olmita o mocy 20 mg + 5 mg oraz 50,5% dla grupy otrzymującej Olmita o mocy 40 mg + 5 mg.

Nie są dostępne randomizowane dane dotyczące pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, porównujące leczenie produktem leczniczym Olmita o średniej mocy z monoterapią amlodypiną lub olmesartanem, których dawkę zwiększa się do dawki maksymalnej.

Wszystkie trzy badania dowiodły, że działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Olmita utrzymywało się przez 24-godzinny okres przerwy między dawkami, w przypadku podawania raz na dobę, a stosunek działania średniego do maksymalnego wynosił 71% do 82% dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. 24-godzinną skutecznością potwierdzono podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Olmita jest podobne u wszystkich pacjentów bez względu na wiek i płeć, a także u pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy.

W dwóch otwartych nierandomizowanych badaniach długotrwałych wykazano trwałą skuteczność działania produktu leczniczego Olmita o mocy 40 mg + 5 mg w okresie jednego roku u 49 - 67% pacjentów.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)
Substancja czynna produktu leczniczego Olmita – olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptorów angiotensyny II typu 1 (AT_1). Olmesartan medoksomil przekształca się szybko w farmakologicznie czynny metabolit – olmesartan. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron o działaniu na naczynia krwionośne i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działanie angiotensyny II obejmuje zwężanie naczyń, pobudzanie syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i reabsorpcję sodu przez nerki. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II w zakresie zwężania naczyń i wydzielania aldosteronu poprzez hamowanie jej wiązania się z receptorem AT_1 w tkankach, w tym w mięśniach gładkich naczyń i w nadnerczach. Działanie olmesartanu nie zależy od źródła ani drogi syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu wobec receptorów angiotensyny II (AT_1) powoduje zwiększenie aktywności reniny w osoczu krwi, zwiększenie stężenia angiotensyny I i II oraz pewne zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu krwi.

W przypadku nadciśnienia tętniczego olmesartan medoksomil powoduje długotrwałe, zależne od dawki obniżenie ciśnienia. Brak dowodów, aby po podaniu pierwszej dawki wystąpiło niedociśnienie tętnicze, tachyfilaksja w trakcie długotrwałego leczenia czy nawrót nadciśnienia w przypadku nagłego przerwania leczenia.

Olmesartan medoksomil, podawany raz na dobę pacjentom z nadciśnieniem, powoduje skuteczne i wyrównane obniżenie ciśnienia krwi przez cały 24-godzinny okres przerwy między dawkami. Podanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje podobne zmniejszenie ciśnienia jak podanie produktu leczniczego dwa razy na dobę, stosując taką samą dawkę dobową.
Podczas leczenia ciągłego maksymalne obniżenie ciśnienia krwi osiągane jest w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, chociaż w większości przypadków działanie obniżające ciśnienie obserwuje się już po 2 tygodniach leczenia.

Nie jest dotychczas znany wpływ olmesartanu medoksomilu na śmiertelność i chorobowość.

Badanie ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) z udziałem 4447 pacjentów z cukrzycą typu 2, z normoalbuminurią i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zostało zaprojektowane w celu ustalenia czy leczenie olmesartanem może opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii. W trakcie trwającej średnio 3,2 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, poza inhibitorami ACE i antagonistami receptora dla angiotensyny II (AIIRA).

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka odnośnie czasu wystąpienia mikroalbuminurii, na korzyść olmesartanu. Po uwzględnieniu różnic w odniesieniu do ciśnienia tętniczego zmniejszenie tego ryzyka nie było już statystycznie istotne. U 8,2% (178 z 2160) pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan i 9,8% (210 z 2139) pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiła mikroalbuminuria.

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

W randomizowanym badaniu ORIENT (*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) przeprowadzonym w Japonii i Chinach, z udziałem 577 pacjentów z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią, badano wpływ olmesartanu na wyniki nerkowe i sercowo-naczyniowe. W trakcie trwającej średnio 3,1 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (czas do pierwszego podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowej niewydolności nerek, zgonu z jakiejkolwiek przyczyny) wystąpił u 116 pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan (41,1%) i u 129 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (45,4%), (HR 0,97 [95% CI 0,75–1,24]; $p = 0,791$). Drugorzędowy złożony sercowo- naczyniowy punkt końcowy wystąpił u 40 pacjentów otrzymujących olmesartan (14,2%) i u 53 pacjentów otrzymujących placebo (18,7%). Obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u 10 (3,5%) pacjentów leczonych olmesartanem wobec 3 (1,1%) pacjentów otrzymujących placebo, zgon z jakiejkolwiek przyczyny: odpowiednio 19 (6,7%) wobec 20 (7,0%), udar niezakończony zgonem: 8 (2,8%) wobec 11 (3,9%) oraz zawał serca niezakończony zgonem: 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%).

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

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

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

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

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE, wykazało, że amlodypina nie powoduje zwiększenia ryzyka śmiertelności ani łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W przedłużonym, długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE 2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, bez objawów klinicznych lub wyników badań sugerujących chorobę niedokrwienną, leczonych ustaloną dawką inhibitorów ACE, digoksyny i leków moczopędnych, wykazano że amlodypina nie ma wpływu na śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej grupie pacjentów leczenie amlodypiną było związane z większą częstością występowania obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości wystąpienia nasilenia niewydolności serca w porównaniu z placebo.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)
Badanie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) dotyczące zachorowalności i śmiertelności, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym - chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.
Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym,

których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).
Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego 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 (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlorotalidon: (RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20).
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 Nefropathy 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Olmita
Po doustnym podaniu produktu leczniczego Olmita maksymalne stężenie olmesartanu i amlodypiny w osoczu krwi pojawia się odpowiednio po 1,5 – 2 godzinach i po 6 – 8 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania dwóch substancji czynnych produktu leczniczego Olmita odpowiadają szybkości i stopniowi wchłaniania po przyjęciu tych dwóch substancji czynnych w oddzielnych tabletkach.
Pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną olmesartanu i amlodypiny, zawartych w produkcie leczniczym Olmita.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)

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 (Cmax) występuje w ciągu około 2 godzin od podania doustnego olmesartanu medoksomilu, a stężenia olmesartanu w osoczu zwiększają się w przybliżeniu liniowo podczas zwiększania pojedynczych dawek doustnych aż do około 80 mg.

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

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

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

Metabolizm i eliminacja
Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zwykle 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo mały w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej olmesartanu medoksomilu znakowanego 14C, 10% – 16% podanego izotopu promieniotwórczego wykryto 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 i nie obserwuje się kumulacji po 14 dniach podawania produktu leczniczego. Klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 0,5 – 0,7 l/h i nie jest zależny od dawki.

Interakcje produktu
Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:
Jednoczesne podanie 40 mg olmesartanu medoksomilu oraz 3750 mg kolesewelamu chlorowodorku zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie Cmax o 28% oraz zmniejszenie AUC olmesartanu o 39%. W przypadku podania olmesartanu medoksomilu 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodorku obserwowano słabsze działanie, tj. zmniejszenie Cmax i AUC odpowiednio o 4% i 15%. Okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu został skrócony o 50 – 52% niezależnie czy był podany jednocześnie, czy 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodorku (patrz punkt 4.5).

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)

Wchłanianie i dystrybucja
Po doustnym podaniu dawki terapeutycznej amlodypina jest dobrze wchłaniana, 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.

Olmesartan medoksomil i amlodypina (substancje czynne produktu leczniczego Olmita)

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):
Brak danych na temat farmakokinetyki u dzieci.

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 pacjentów 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 pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększanie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększanie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji były zgodne ze spodziewanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, AUC olmesartanu w stanie równowagi dynamicznej zwiększa się o 62%, 82% i 179% odpowiednio w łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach czynności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2, 4.4).

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.

Zaburzenia czynności wątroby:
Po doustnym podaniu dawki pojedynczej pacjentom z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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 Cmax 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, 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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie nieklinicznego profilu toksyczności dla każdej z substancji nie przewiduje się nasilenia toksyczności w przypadku ich skojarzenia, ponieważ substancje mają różne punkty docelowe, nerki w przypadku olmesartanu medoksomilu i serce w przypadku amlodypiny.

W 3-miesięcznym badaniu toksyczności podawanych doustnie dawek wielokrotnych skojarzenia olmesartan medoksomil/amlodypina, przeprowadzonym na szczurach, odnotowano następujące zmiany:

zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych oraz zmiany w nerkach - oba typy zmian mogą być wywoływane przez olmesartan medoksomil; zmiany w jelitach (rozszerzenie światła i rozlane pogrubienie błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy), zmiany w nadnerczach (przerost komórek kłębkowych kory i tworzenie się wodniczek w komórkach pęczkowych kory) oraz przerost przewodów mlecznych w gruczołach sutkowych, które mogą być wywoływane przez amlodypinę. Takie zmiany nie zwiększają poprzednio obserwowanej i istniejącej toksyczności poszczególnych substancji, ani nie powodują jakiejkolwiek nowej toksyczności; nie odnotowano również zjawiska synergii toksyczności.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i psów olmesartan medoksomil wykazywał działania podobne do innych antagonistów receptorów AT_1 i inhibitorów ACE: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) i kreatyniny we krwi; zmniejszenie masy serca; zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu); potwierdzone histologicznie uszkodzenia nerek (zmiany regeneracyjne nabłonka nerek, pogrubienie błony podstawnej, rozszerzenie kanalików). Takie działania niepożądane spowodowane farmakologicznym działaniem olmesartanu medoksomilu występowały również w badaniach przedklinicznych innych antagonistów receptorów AT_1 i inhibitorów ACE i można je zmniejszyć poprzez jednoczesne doustne podanie chlorku sodu. U obu gatunków obserwowano zwiększoną aktywność reniny w osoczu krwi oraz przerost/rozrost komórek przykłębuszkowych nerek. Wydaje się, że takie zmiany, które są działaniem typowym dla inhibitorów ACE i innych antagonistów receptorów AT_1, nie mają znaczenia klinicznego.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów AT_1 stwierdzono, że olmesartan medoksomil zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w kulturach komórkowych *in vitro*. Nie odnotowano znaczącego działania w kilku badaniach *in vivo* z użyciem olmesartanu medoksomilu w bardzo dużych dawkach doustnych, do 2000 mg/kg. Ogólne dane z programu badającego genotoksyczność wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby olmesartan miał działanie genotoksyczne w przypadku stosowania go w warunkach klinicznych.

W 2-letnim badaniu na szczurach, jak również w dwóch 6-miesięcznych badaniach rakotwórczości na myszach transgenicznych nie stwierdzono działań rakotwórczych olmesartanu medoksomilu.

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. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych olmesartan medoksomil okazał się bardziej toksyczny dla ciężarnych samic królika niż dla ciężarnych samic szczura, nie było jednak oznak działania toksycznego dla płodów.

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Olmita)

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

Zaburzenia płodności:
Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m^2 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/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m^2 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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Skrobia kukurydziana żelowana
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki 20 mg + 5 mg:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

Otoczka tabletki 40 mg + 5 mg:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka tabletki 40 mg +10 mg:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
- 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.
- 14, 28, 56, 98 tabletek powlekanych, opakowanie kalendarzowe.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olmita, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 24391
Olmita, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 24392
Olmita, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane: 24393

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZESCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.08.2022