

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Olmicombi 40 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Olmicombi 40 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Olmicombi 40 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Olmicombi 40 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

40 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: bele do skoraj bele, okrogle filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako C3 na eni strani, premera 12 mm.

40 mg/25 mg filmsko obložene tablete: bele do skoraj bele, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z zarezo na obeh straneh, velikosti 15 mm x 8 mm. Zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Fiksni kombinaciji Olmicombi 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg sta indicirani za odrasle bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 40 mg medoksomilolmesartanata.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Olmicombi 40 mg/12,5 mg ali 40 mg/25 mg je 1 tableta na dan.

Zdravilo Olmicombi 40 mg/12,5 mg je mogoče uporabiti za zdravljenje bolnikov, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 40 mg medoksomilolmesartanata.

Zdravilo Olmicombi 40 mg/25 mg je mogoče uporabiti za zdravljenje bolnikov, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen s fiksno kombinacijo Olmicombi 40 mg/12,5 mg.

Zaradi praktičnosti lahko bolnikih, ki dobivajo medoksomilolmesartanat in hidroklorotiazid v ločenih tabletah, preidejo na tablete Olmicombi 40 mg/12,5 mg ali 40 mg/25 mg, ki vsebujejo enaka odmerka

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obeh učinkovin.

Zdravilo Olmicombi 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočljivo enako odmerjanje kombinacije kot pri odraslih.

Krvni tlak je treba skrbno spremljati.

Okvara ledvic

Zdravilo Olmicombi je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Izkušenj z večjimi odmerki pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) je malo, zato je največji odmerek medoksomilolmesartanata v tej skupini bolnikov 20 mg enkrat na dan; priporočljive so redne kontrole.

Zdravilo Olmicombi 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg je zato kontraindicirano pri vseh stopnjah okvare ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je pri uporabi zdravila Olmicombi 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter, ki jemljejo diuretike in/ali druga antihipertenzivna zdravila, je priporočljivo skrbno spremljanje krvnega tlaka in delovanja ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je priporočen začetni odmerek 10 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan, največji odmerek pa naj ne preseže 20 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni izkušenj z uporabo medoksomilolmesartanata. Zdravila Olmicombi 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg se zato ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), s holestazo in z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Olmicombi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tableto je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Ne sme se je žvečiti. Vzeti jo je treba vsak dan ob istem času.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovini, katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali za druge derivate sulfonamidov (ker je hidroklorotiazid derivat sulfonamidov).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Neodzivna hipokaliemija, hiperkalcemija, hiponatriemija in simptomatska hiperurikemija.

Zmerna in huda okvara jeter, holestaza in obstruktivne biliarne motnje (glejte poglavje 5.2).

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Olmicombi in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih, ki imajo zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja zmanjšan intravaskularni volumen in/ali pomanjkanje natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku. Zato je treba takšna stanja odpraviti pred uporabo kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), je bilo zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo in, redko, z akutno odpovedjo ledvic.

Renovaskularna hipertenzija

Če bolniki z bilateralno stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije edine delujoče ledvice dobivajo zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in zmanjšano delovanje ledvic.

Okvara ledvic in presaditev ledvice

Kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min). Največji odmerek medoksomilolmesartanata pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) je 20 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan. Vendar je treba pri takšnih bolnikih kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/12,5 mg in 20 mg/25 mg uporabljati previdno. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline v serumu. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavi s tiazidnimi diuretiki povezana azotemija. Če se pojavijo znaki napredujoče okvare ledvic, je treba natančno ponovno oceniti terapijo; v poštev pride prekinitev terapije z diuretikom.

Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg je zato kontraindicirana pri vseh stopnjah okvare ledvic (glejte poglavje 4.3).

Izkušenj z uporabo kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, ni.

Okvara jeter

Izkušenj z medoksomilolmesartanatom pri bolnikih s hudo okvaro jeter trenutno ni. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je največji odmerek 20 mg medoksomilolmesartanata. Poleg tega lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter že majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov, ki jih povzroči zdravljenje s tiazidi, povzročijo jetrno komo. Zato je uporaba kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida pri bolnikih s hudo okvaro jeter, holestazo ali biliarno obstrukcijo kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zavrtjem renin-angiotenzinskega sistema. Zato uporaba kombinacije

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida pri takšnih bolnikih ni priporočljiva.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri diabetičnih bolnikih utegne biti potrebna prilagoditev odmerkov inzulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5). Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Zvišana koncentracija holesterola in trigliceridov je znan neželeni učinek tiazidnih diuretikov.

Pri nekaterih bolnikih lahko jemanje tiazidov povzroči hiperurikemijo ali napad protina.

Neravnovesje elektrolitov

Tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba v ustreznih presledkih preverjati vrednost elektrolitov v serumu.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (vključno s hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suha usta, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot sta slabost ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, pri katerih se pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5).

Nasprotno se lahko zaradi antagonističnega učinka, ki ga ima sestavina zdravila Olmicombi medoksomilolmesartanat na receptorje angiotenzina II (AT₁), pojavi hiperkaliemija, zlasti v primeru okvare ledvic in/ali srčnega popuščanja ali sladkorne bolezni. Pri ogroženih bolnikih je priporočljivo ustrezno spremljanje vrednosti kalija v serumu. Diuretike, ki varčujejo s kalijem, dodatke kalija in nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ter druga zdravila, ki bi lahko zvišala koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), je treba sočasno s kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Ni dokazov, da bi medoksomilolmesartanat zmanjšal ali preprečeval z diuretiki povzročeno hiponatriemijo. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in ponavadi ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu ter povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija. Hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja obščitnic je treba uporabo tiazidov prekiniti.

Ugotovljeno je, da tiazidi povečujejo izločanje magnezija v urinu; posledica je lahko hipomagneziemija.

Pri edematoznih bolnikih se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija.

Litij

Sočasna uporaba kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ter litija ni priporočljiva, tako kot velja za vsa druga zdravila, ki vsebujejo kombinacijo antagonistov receptorjev angiotenzina II in tiazida (glejte poglavje 4.5).

Sprui podobna enteropatija

V zelo redkih primerih so pri bolnikih, ki so začeli jemati olmesartan pred nekaj meseci ali leti,

PI_Text028641_2	- Updated:	Page 5 of 24
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poročali o hudi, kronični diareji z znatnim zmanjšanjem telesne mase, ki je verjetno bila povzročena z lokalizirano zapoznelo preobčutljivostno reakcijo. Intestinalna biopsija bolnikov je pogosto pokazala atrofijo resic sluznice. V primeru, da je bolnik razvil te simptome med jemanjem olmesartana in, če je druga etiologija izključena, je potrebno zdravljenje z olmesartanom nemudoma prekiniti, zdravljenje pa se ne sme več ponovno začeti. Če se stanje driske ne izboljša v obdobju enega tedna po prekinitvi, je potrebno nadalje poiskati nasvet pri specialistu (npr. gastroenterolog).

Etnične razlike

Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II je učinek medoksomilolmesartanata na znižanje krvnega tlaka nekoliko manjši pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, morda zaradi večje prevalence stanja z nizkim reninom pri hipertenzivnih bolnikih črne rase.

Protidopinški test

Hidroklorotiazid, ki je v tem zdravilu, lahko povzroči pozitiven rezultat protidopinškega testiranja.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonistom angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Drugo

Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze, vendar so pri bolnikih s takšno anamnezo verjetnejše.

Med uporabo tiazidnih diuretikov je opisano poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomskega kožnega raka.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj

PI_Text028641_2	- Updated:	Page 6 of 24
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Olmicombi ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanatom in s hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Litij:

Med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze in, redko, z antagonisti angiotenzina II so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Poleg tega tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, kar lahko poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov litija. Zato kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ni priporočljivo uporabljati sočasno z litijem (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Baklofen:

Lahko pride do povečanja antihipertenzivnega učinka.

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina (> 3 g/dan), zaviralci COX-2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek tiazidnih diuretikov in antagonistov angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

angiotenzina II in zaviralcev ciklooksigenaze dodatno poslabša delovanje ledvic (vključno z morebitno akutno odpovedjo ledvic), kar pa je ponavadi reverzibilno. Zato je treba takšno kombinacijo uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; razmisliti je treba o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in redno med zdravljenjem.

Sočasna uporaba, na katero je treba paziti

Amifostin:

Lahko pride do povečanja antihipertenzivnega učinka.

Drugi antihipertenzivi:

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča učinek kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida na znižanje krvnega tlaka.

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi:

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Glede na izkušnje z drugimi zdravili, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina, zaviralcev ACE), povzroči zvišanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.4). Če je treba skupaj s kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija, je priporočljivo spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Adsorbent žolčnih kislin holesevelam

Sočasno jemanje holesevelamijevega klorida, adsorbenta žolčnih kislin, povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti in najvišje plazemske koncentracije olmesartana ter zmanjšanje $t_{1/2}$. Jemanje medoksomilolmesartanata vsaj 4 ure pred jemanjem holesevelamijevega klorida, zmanjša učinek medsebojnega delovanja. Potrebno je upoštevati jemanje medoksomilolmesartanata vsaj 4 ure pred jemanjem holesevelamijevega klorida (glejte poglavje 5.2).

Dodatne informacije

Po zdravljenju z antacidi (aluminijevim magnezijevim hidroksidom) so opažali zmerno zmanjšanje biološke uporabnosti olmesartana.

Medoksomilolmesartanat ne vpliva pomembno na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina ali na farmakokinetiko digoksina.

Sočasna uporaba medoksomilolmesartanata s pravastatinom pri zdravih preiskovancih ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko enega ali drugega.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Olmesartan *in vitro* ni klinično pomembno zaviral encimov 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 človeškega citokroma P450 ter ni spodbujal oz. je le minimalno spodbujal aktivnost encimov citokroma P450 pri podganah. Med olmesartanom in zdravili, ki se presnavljajo z omenjenimi encimi P450, ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.

Možne interakcije, povezane s hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija (glejte poglavje 4.4) se lahko poveča pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana z izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, kortikosteroidov, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, natrijevega penicilina G ali derivatov salicilne kisline). Sočasna uporaba teh zdravil zato ni priporočljiva.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Kalcijeve soli:

Tiazidni diuretiki lahko zaradi zmanjšane izločanja kalcija zvišajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija, je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

Izmenjevalni smoli holestiramin in holestipol:

V prisotnosti anionskih izmenjevalnih smol se absorpcija hidroklorotiazida poslabša.

Glikozidi digitalisa:

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija lahko poveča verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Zdravila, na katera vplivajo spremenjene vrednosti kalija v serumu:

Redno spremljanje vrednosti kalija v serumu in EKG je priporočljivo, kadar se kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida uporablja z zdravili, na katera vplivajo spremembe količine kalija v serumu (npr. glikozidi digitalisa in antiaritmiki), in z naslednjimi zdravili, ki povzročajo ventrikularno tahikardijo tipa *torsades de pointes* (vključno z nekaterimi antiaritmiki), kajti hipokaliemija je dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*:

- z antiaritmiki razreda Ia (npr. s kinidinom, hidrokinidinom, dizopiramidom),
- z antiaritmiki razreda III (npr. z amiodaronom, sotalolom, dofetilidom, ibutilidom),
- z nekaterimi antipsihotiki (npr. s tioridazinom, klorpromazinom, levomepromazinom, trifluoperazinom, ciamemazinom, sulpiridom, sultopridom, amisulpridom, tiapridom, pimozidom, haloperidolom, droperidolom),
- z drugimi zdravili (npr. z bepridilom, cisapridom, difemanilom, eritromicinom i.v., halofantrinom, mizolastinom, pentamidinom, sparfloksacinom, terfenadinom, vinkaminom i.v.).

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid lahko stopnjuje učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Antiholinergična zdravila (npr. atropin, biperiden):

Povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo gastrointestinalno motiliteto in hitrost praznjenja želodca.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in inzulin):

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka

PI_Text028641_2	- Updated:	Page 9 of 24
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Metformin:

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid:

Tiazidi lahko stopnjujejo hiperglikemični učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin):

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol):

Morda bo potrebna prilagoditev odmerka urikozurčnih zdravil, ker lahko hidroklorotiazid zviša koncentracijo sečne kisline v serumu. Morda bo potrebno povečanje odmerkov probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi lahko povečajo tveganje za neželene učinke amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid, metotreksat):

Tiazidi lahko zmanjšajo ledvično izločanje citotoksičnih zdravil in stopnjujejo njihove mielosupresivne učinke.

Salicilati:

Ob velikih odmerkih salicilatov lahko hidroklorotiazid stopnjuje toksični učinek salicilatov na osrednje živčevje.

Metildopa:

Obstajajo posamezna poročila o hemolitični anemiji, ki se je pojavila med sočasno uporabo hidroklorotiazida in metildope.

Ciklosporin:

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in s protinom povezane zaplete.

Tetraciklini:

Sočasna uporaba tetraciklinov in tiazidov poveča tveganje za zvišanje sečnine, izzvano s tetraciklini. Ta interakcija verjetno ne velja za doksiciklin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost (glejte poglavje 4.3)

Glede na učinke, ki jih imata posamezni učinkovini na nosečnost, uporaba zdravila Olmicombi v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zdravila Olmicombi je kotraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Medoksomilolmesartanat

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšajo delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). (Glejte poglavje 5.3.)

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Na živalih je bilo opravljenih premalo raziskav.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentalno perfuzijo in pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje nosečnostnega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije, saj to lahko povzroči zmanjšanje plazemskega volumna in zmanjšanje prekrvitve posteljice (hipoperfuzija), ne izboljša pa stanja bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Medoksomilolmesartanat

Ker podatkov o jemanju zdravila Olmicombi med dojenjem ni na voljo, ga ne priporočamo. V obdobju dojenja je zato bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti če je dojenček novorojenček ali nedonošenček.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prehaja v materino mleko v majhnih količinah. Tiazidi v visokih odmerkih povzročajo intenzivno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Olmicombi med obdobjem dojenja ni priporočljiva. V primeru uporabe zdravila Olmicombi med dojenjem pa je potrebno jemanje najmanjših možnih odmerkov.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila, se lahko občasno pojavita omotica ali utrujenost; to lahko vpliva na reakcijsko sposobnost.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem s kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg so glavobol (2,9 %), omotica (1,9 %) in utrujenost (1,0 %).

Hidroklorotiazid lahko povzroči ali poslabša hipovolemijo, kar lahko vodi v elektrolitsko neravnovesje (glejte poglavje 4.4.).

Varnost kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg so raziskali v kliničnih preskušanjih s 3709 bolniki, ki so dobivali medoksomilolmesartan v kombinaciji s hidroklorotiazidom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri nižjih jakostih fiksne kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida (20 mg/12,5 mg in 20 mg/25 mg), so lahko tudi neželeni učinki zdravila Olmicombi 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida iz kliničnih preskušanj, pomarketinških varnostnih študij in spontanih poročil skupaj z neželenimi učinki posameznih učinkovin medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida, ki temeljijo na znanem varnostnem profilu teh dveh učinkovin.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida	medoksomilolmesartan	hidroklorotiazid
Infekcijske in parazitske bolezni	sialadenitis			redki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ¹			neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	aplastična anemija			redki
	depresija kostnega mozga			redki
	hematolitična anemija			redki
	levkopenija			redki
	nevtropenija/agranulocitoza			redki
	trombocitopenija		občasni	redki
Bolezni	anafilaktične reakcije		občasni	občasni

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

imunskega sistema				
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija			občasni
	glikozurija			pogosti
	hiperkalcemija			pogosti
	hiperholesterolemija	občasni		zelo pogosti
	hiperglikemija			pogosti
	hiperkaliemija		redki	
	hipertrigliceridemija	občasni	pogosti	zelo pogosti
	hiperurikemija	občasni	pogosti	zelo pogosti
	hipekloremija			pogosti
	hipokloremična alkalozia			zelo redki
	hipokaliemija			pogosti
	hipomagneziemija			pogosti
	hiponatriemija			pogosti
	hiperamilazemija			pogosti
Psihiatrične motnje	apatija			redki
	depresija			redki
	nemir			redki
	motnje spanca			redki
Bolezni živčevja	stanje zmedenosti			pogosti
	konvulzije			redki
	motnje zavesti (kot je izguba zavesti)	redki		
	omotica/vrtoglavost	pogosti	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti	redki
	izguba apetita			občasni
	parestezija			redki
	posturalna omotica	občasni		
	somnolenca	občasni		
sinkopa	občasni			
Očesne bolezni	zmanjšanje solzenja			redki
	prehodno zamegljen vid			redki
	poslabšanje obstoječe kratkovidnosti			občasni
	ksantopsija			redki
	odstop žilnice, akutna miopija, akutni glavkom z zaprtim zakotjem			neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoglavica	občasni	občasni	redki
Srčne bolezni	angina pectoris		občasni	
	srčne aritmije			redki
	palpitacije	občasni		
Žilne bolezni	embolizem			redki
	hipotenzija	občasni	redki	
	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)			redki

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	ortostatska hipotenzija	občasni		občasni
	tromboza			redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhitis		pogosti	
	kašelj	občasni	pogosti	
	dispneja			redki
	intersticijska pljučnica			redki
	faringitis		pogosti	
	pljučni edem			redki
	dihalna stiska			občasni
	rinitis		pogosti	
sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)				zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	občasni	pogosti	pogosti
	zaprtje			pogosti
	driska	občasni	pogosti	pogosti
	dispepsija	občasni	pogosti	
	draženje želodca			pogosti
	gastroenteritis		pogosti	
	meteorizem			pogosti
	navzea	občasni	pogosti	pogosti
	pankreatitis			redki
	paralitični ileus			zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	pogosti
Sprui podobna enteropatija (glejte poglavje 4.4)			zelo redki	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	akutni holecistitis			redki
	zlatenica (intrahepatični holestatski ikterus)			redki
	avtoimunski hepatitis ²		neznana pogostnost	
Bolezni kože in podkožja	alergijski dermatitis		občasni	
	anafilaktična kožna reakcija			redki
	angioedem	redki	redki	
	reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu			redki
	ekcem	občasni		
	eritem			občasni
	eksantem		občasni	
	fotosenzitivne reakcije			občasni
	pruritus		občasni	občasni
	purpura			občasni
	izpuščaj	občasni	občasni	občasni
	reaktiviranje kožnega eritematoznega lupusa			redki
	toksična epidermalna nekroliza			redki
urtikarija	redki	občasni	občasni	
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in	artralgiya	občasni		
	artritis		pogosti	
	bolečine v hrbtu	občasni	pogosti	

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vezivnega tkiva	spazem mišic	občasni	redki	
	šibkost mišic			redki
	mialgija	občasni	občasni	
	bolečine v okončinah	občasni		
	pareza			redki
	skeletne bolečine		pogosti	
Bolezni sečil	akutna odpoved ledvic	redki	redki	
	hematurija	občasni	pogosti	
	intersticijski nefritis			redki
	zmanjšano delovanje ledvic		redki	
	moteno delovanje ledvic			redki
	okužba sečil		pogosti	
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	
	bolečine v prsnem košu	pogosti	pogosti	
	edem obraza		občasni	
	utrujenost	pogosti	pogosti	
	vročina			redki
	gripi podobni simptomi		pogosti	
	letargija		redki	
	splošno slabo počutje	redki	občasni	
	bolečina		pogosti	
	periferni edem	pogosti	pogosti	
	šibkost	občasni		
Preiskave	zvišanje alanin-aminotransferaze	občasni		
	zvišanje aspartat-aminotransferaze	občasni		
	zvišanje kalcija v krvi	občasni		
	zvišanje kreatinina v krvi	občasni	redki	pogosti
	zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi		pogosti	
	zvišanje glukoze v krvi	občasni		
	znižanje hematokrita v krvi	redki		
	znižanje hemoglobina v krvi	redki		
	zvišanje lipidov v krvi	občasni		
	znižanje kalija v krvi	občasni		
	zvišanje kalija v krvi	občasni		
	zvišanje sečnine v krvi	občasni	pogosti	pogosti
	zvišanje dušika sečnine v krvi	redki		
	zvišanje sečne kisline v krvi	redki		
	zvišanje gama-glutamyltransferaze	občasni		
	zvišanje jetrnih encimov		pogosti	

¹ Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

² V obdobju trženja so poročali o primerih avtoimunskega hepatitisa z latenco nekaj mesecev ali let, ki je bil po ukinitvi olmesartana reverzibilen.

Poročali so o posameznih primerih rabdomiolize, ki so bili časovno povezani z jemanjem antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O učinkih in zdravljenju prevelikega odmerjanja kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ni specifičnih informacij. Bolnika je treba skrbno spremljati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Med predlaganimi ukrepi sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Kot najverjetnejši posledici prevelikega odmerjanja medoskomilolmesartanata je mogoče pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; pojavi se lahko tudi bradikardija. Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano z izgubo elektrolitov (hipokalemijo, hipokloremijo) in dehidracijo zaradi čezmerne diureze. Najpogostejša znaka oz. simptoma prevelikega odmerjanja sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmikov.

O možnosti odstranjevanja olmesartana ali hidroklorotiazida z dializo ni nobenih informacij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA08.

Mehanizem delovanja/farmakodinamični učinki

Zdravilo Olmicombi je kombinacija medoksomilolmesartanata, antagonista receptorjev angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak v večji meri kot posamezni učinkovini.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odmerjanje zdravila Olmicombi enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno znižanje krvnega tlaka v celotnem 24-urnem odmernem intervalu.

Medoksomilolmesartanat je peroralno aktiven, selektiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in ima pomembno vlogo v patofiziologiji hipertenzije. Med učinki angiotenzina II so vazokonstrikcija, stimulacija sinteze in sproščanja aldosterona, stimulacija srca in ledvična reabsorpcija natrija. Olmesartan zavira učinke angiotenzina II na vazokonstrikcijo in izločanje aldosterona tako, da zavre vezavo angiotenzina II na receptorje AT₁ v tkivih, vključno z žilnimi gladkimi mišicami in nadledvično žlezo. Delovanje olmesartana ni odvisno od vira ali poti sinteze angiotenzina II. Posledica selektivnega antagonizma olmesartana na receptorjih angiotenzina II (AT₁) je povečanje plazemske ravni renina in koncentracije angiotenzina I in II ter nekoliko zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

Pri hipertenziji medoksomilolmesartanat povzroči odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali povratni hipertenziji po nenadnem prenehanju terapije.

Odmerjanje medoksomilolmesartanata enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno znižanje krvnega tlaka v celotnem 24-urnem odmernem intervalu. Odmerjanje enkrat na dan je povzročilo podobno znižanje krvnega tlaka kot odmerjanje dvakrat na dan, pri čemer je bil uporabljen enak celotni dnevni odmerek.

Med nadaljevanjem zdravljenja je največje znižanje krvnega tlaka doseženo do 8 tednov po začetku zdravljenja, a bistven delež učinka na znižanje krvnega tlaka je opazen že po 2 tednih zdravljenja. Učinek medoksomilolmesartanata na umrljivost in obolevnost še ni znan.

V študiji "The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) so pri 4.447 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, normoalbuminurijo in z vsaj enim dodatnim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja, preučevali ali zdravljenje z olmesartanatom odloži začetek nastanka mikroalbuminurije. V mediana času sledenja 3,2 leti so bolniki prejeli bodisi olmesartanat ali placebo z dodatnimi antihipertenzivi, razen zaviralce ACE ali antagonist angiotenzinskih receptorjev.

Kar zadeva primarni opazovani dogodek, je študija pokazala pomembno zmanjšanje tveganja časa do pojava mikroalbuminurije v korist skupine, zdravljene z olmesartanatom. Po upoštevanju razlik v krvnem tlaku, to zmanjšanje tveganja ni bilo več statistično značilno. Mikroalbuminurija se je razvila pri 8,2 % bolnikov v skupini z olmesartanatom (178 od 2.160) in pri 9,8 % bolnikov v placebo skupini (210 od 2.139).

Sekundarni opazovani dogodki - kardiovaskularni dogodki so se pojavili pri 96 bolnikih (4,3 %), ki so prejeli olmesartanat, in pri 94 bolnikih (4,2 %) iz placebo skupine. Incidenca smrtnosti zaradi kardiovaskularnih dogodkov je bila višja v skupini z olmesartanatom kot v placebo skupini (15 bolnikov (0,7 %) v primerjavi s 3 bolniki (0,1 %)), kljub podobnemu odstotku možganske kapi brez smrtnega izida (14 bolnikov (0,6 %) v primerjavi z 8 bolniki (0,4 %)), miokardnem infarktu brez smrtnega izida (17 bolnikov (0,8 %) v primerjavi s 26 bolniki (1,2 %)) in smrtnosti zaradi nekardiovaskularnih dogodkov (11 bolnikov (0,5 %) v primerjavi z 12 bolniki (0,5 %)). Celokupna smrtnost z olmesartanatom je bila večja (26 bolnikov (1,2 %) v primerjavi s 15 bolniki (0,7 %)), predvsem zaradi povečane števila kardiovaskularnih dogodkov s smrtnim izidom.

Študija »The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial« (ORIENT) je raziskovala učinke olmesartanata na ledvični in kardiovaskularni izid pri 577 randomiziranih Japoncih in Kitajcih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z očitno nefropatijo. V mediana

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

času sledenja 3,1 let, so bolniki prejeli ali olmesartan ali placebo z dodanim antihipertenzivom, vključno z ACE zaviralci.

Primarni sestavljen opazovani dogodek (čas do prvega primera podvojitve serumskega kreatinina, končna odpoved ledvic, celokupna smrtnost) je bil dosežen pri 116 bolnikih v skupini z olmesartanatom (41,1 %) in 129 bolnikih v placebo skupini (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Sekundarni sestavljen kardiovaskularni opazovani dogodek je bil dosežen pri 40 bolnikih, zdravljenih z olmesartanatom (14,2 %), in pri 53 bolnikih, ki so prejeli placebo (18,7 %). Sestavljen kardiovaskularni opazovani dogodek je vključeval smrt zaradi kardiovaskularnega dogodka pri 10 bolnikih (3,5 %), ki so prejeli olmesartan, v primerjavi s 3 (1,1 %), ki so prejeli placebo, celokupna smrtnost pri 19 bolnikih (6,7 %) v primerjavi z 20 (7,0 %), možganska kap brez smrtnega dogodka pri 8 bolnikih (2,8 %) v primerjavi z 11 (3,9 %) in miokardni infarkt brez smrtnega dogodka pri 3 bolnikih (1,1 %) v primerjavi s 7 (2,5 %).

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Tiazidi vplivajo na ledvične tubulne mehanizme reabsorpcije elektrolitov ter neposredno in v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in klorida. Diuretično delovanje hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in poveča izločanje aldosterona; posledica je večje izgubljanje kalija in hidrogenkarbonata z urinom in znižanje kalija v serumu. Povezavo renin-aldosteron posreduje angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II do neke mere odpravlja izgubljanje kalija, ki je povezano z uporabo tiazidnih diuretikov. Pri hidroklorotiazidu se diureza začne približno 2 uri po odmerku in doseže vrh približno 4 ure po odmerku, delovanje pa traja približno 6–12 ur.

Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom v monoterapiji zmanjša tveganje za kardiovaskularno umrljivost in obolevnost.

Klinična učinkovitost in varnost

Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida povzroči aditivno znižanje krvnega tlaka, ki se praviloma povečuje z odmerkom vsake od obeh učinkovin.

V študijah, kontroliranih s placebom, je uporaba kombinacij medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/12,5 mg in 20 mg/25 mg na najnižji točki povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 12/7 mmHg (odmerek 20 mg/12,5 mg) oz. 16/9 mmHg (odmerek 20 mg/25 mg) (z odštetim povprečjem placeba).

Uporaba 12,5 mg oz. 25 mg hidroklorotiazida pri bolnikih, pri katerih krvni tlak po monoterapiji z 20 mg medoksomilolmesartanata ni bil zadostno urejen, je povzročila dodatno znižanje 24-urnega diastoličnega/sistoličnega krvnega tlaka, merjenega s 24-urnim monitoringom krvnega tlaka, za 7/5 mmHg oz. 12/7 mmHg v primerjavi z monoterapijo z medoksomilolmesartanatom kot izhodiščem. Dodatno, konvencionalno merjeno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka na najnižji točki v primerjavi z izhodiščem je bilo 11/10 mmHg oz. 16/11 mmHg.

Učinkovitost kombinirane terapije z medoksomilolmesartanatom in hidroklorotiazidom se je med dolgoročnim (enoletnim) zdravljenjem ohranila. Prenehanje terapije z medoksomilolmesartanatom, s sočasno terapijo s hidroklorotiazidom ali brez nje, ni povzročila povratne hipertenzije.

Fiksni kombinaciji medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/12,5 mg in 40 mg/25 mg so raziskali v treh kliničnih študijah, ki so zajele 1482 hipertenzivnih bolnikov.

V dvojno slepi študiji esencialne hipertenzije so ocenjevali učinkovitost kombiniranega zdravljenja z medoksomilolmesartanatom in hidroklorotiazidom 40 mg/12,5 mg v primerjavi z monoterapijo s

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

40 mg medoksomilolmesartanata; primarni parameter učinkovitosti je bilo znižanje povprečnega diastoličnega krvnega tlaka sede. Po 8 tednih zdravljenja sta se sistolični oz. diastolični krvni tlak v skupini, ki je prejela kombinacijo, znižala za 31,9 mmHg oz. 18,9 mmHg, v skupini, ki je prejela samo medoksomilolmesartanat, pa za 26,5 mmHg oz. 15,8 mmHg ($p < 0,0001$).

V dvojno slepi, nekontrolirani drugi fazi te študije so bolnikom, ki se niso odzvali na zdravljenje, povečali odmerek z monoterapije s 40 mg medoksomilolmesartanata na fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/12,5 mg oziroma s fiksne kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/12,5 mg na fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/25 mg. To je povzročilo nadaljnje pomembno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka in je tako pokazalo, da je povečanje odmerka klinično smiselni ukrep za izboljšanje urejenosti krvnega tlaka.

V drugi dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji so ocenjevali učinkovitost dodatka hidroklorotiazida zdravljenju bolnikov, pri katerih krvni tlak še ni bil dovolj urejen po 8-tedenskem zdravljenju s 40 mg medoksomilolmesartanata. Bolniki so bodisi nadaljevali zdravljenje s 40 mg medoksomilolmesartanata bodisi so nadaljnjih 8 tednov dobivali tudi 12,5 mg ali 25 mg hidroklorotiazida. Četrta skupina je bila randomizirana na zdravljenje s fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/12,5 mg.

Dodatek 12,5 mg ali 25 mg hidroklorotiazida je povzročil nadaljnje znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) oz. 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) v primerjavi z zdravljenjem samo s 40 mg medoksomilolmesartanata.

Primerjava med bolniki, ki so dobivali fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/12,5 mg, in bolniki, ki so dobivali 40 mg/12,5 mg, je pokazala statistično pomembno razliko v znižanju sistoličnega krvnega tlaka za -2,6 mmHg v korist kombinacije z večjim odmerkom ($p = 0,0255$), medtem ko so pri diastoličnem krvnem tlaku opazili razliko -0,9 mmHg. Kontinuirano merjenje krvnega tlaka je na podlagi povprečnih sprememb 24-urnega, dnevnega in nočnega diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka potrdilo rezultate konvencionalnega merjenja krvnega tlaka.

V drugi dvojno slepi, randomizirani študiji so primerjali učinkovitost zdravljenja s fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/25 mg in zdravljenja s fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/25 mg pri bolnikih z nezadostno urejenim krvnim tlakom po 8 tednih zdravljenja s 40 mg medoksomilolmesartanata.

Po 8 tednih kombiniranega zdravljenja sta se sistolični/diastolični krvni tlak v primerjavi z izhodiščem pomembno zmanjšala, in sicer za 17,1/10,5 mmHg v skupini, ki je prejela fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/25 mg, v skupini, ki je prejela fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/25 mg pa za 17,4/11,2 mmHg. Razlika med obema terapevtskima skupinama ob uporabi konvencionalnega merjenja krvnega tlaka ni bila statistično značilna, kar je mogoče pojasniti z znanim položnim učinkom odmerka-odziv pri antagonistih receptorjev angiotenzina II, kakršen je medoksomilolmesartanat.

Vendar pa so klinično pomembno in statistično značilno razliko v korist fiksne kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 40 mg/25 mg v primerjavi s fiksno kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20 mg/25 mg opazili v povprečnih vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka med 24-urnim, dnevnim in nočnim, kontinuiranim merjenjem krvnega tlaka.

Antihipertenzivni učinek fiksne kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida je bil podoben ne glede na starost, spol ali status sladkorne bolezni.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študija ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 s končnimi (terminalnimi) znaki okvare organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Medoksomilolmesartanat:

Medoksomilolmesartanat je predzdravilo. Esteraze v črevesni sluznici in portalni krvi ga med absorpcijo iz prebavil hitro spremenijo v farmakološko aktivni presnovek, olmesartan. V plazmi in izločkih niso odkrili nespremenjenega medoksomilolmesartanata ali intaktne stranske verige medoksomilne skupine. Povprečna absolutna biološka uporabnost olmesartana iz tablet je 25,6 %.

Olmesartan doseže povprečno največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) v približno 2 urah po peroralni

PI_Text028641_2	- Updated:	Page 20 of 24
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uporabi medoksomilolmesartanata. Koncentracija olmesartana v plazmi narašča približno linearno z naraščajočimi posamičnimi peroralnimi odmerki do približno 80 mg.

Hrana le minimalno vpliva na biološko uporabnost olmesartana, zato je medoksomilolmesartanat mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Med spoloma niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki olmesartana.

Olmesartan je v veliki meri (99,7 %) vezan na beljakovine v plazmi, a možnost za klinično pomembne interakcije zaradi izpodrivanja z beljakovin med olmesartanom in drugimi sočasno uporabljanimi učinkovinami, ki so v veliki meri vezane nanje, je majhna (kar potrjuje odsotnost klinično pomembne interakcije med medoksomilolmesartanatom in varfarinom). Vezava olmesartana na krvne celice je zanemarljiva. Povprečni volumen porazdelitve po intravenski uporabi je majhen (16–29 l).

Hidroklorotiazid:

Po peroralni uporabi kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida je mediani čas do največje koncentracije hidroklorotiazida od 1,5 do 2 uri po uporabi. Hidroklorotiazid je v 68 % vezan na beljakovine v plazmi in njegov navidezni volumen porazdelitve je 0,83–1,14 l/kg.

Presnova in izločanje

Medoksomilolmesartanat:

Celotni plazemski očistek olmesartana je bil običajno 1,3 l/uro (KV 19 %) in je bil razmeroma počasen v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 90 l/uro). Po enkratnem peroralnem odmerku medoksomilolmesartanata, označenega s ¹⁴C, se je 10–16 % aplicirane radioaktivnosti izločilo v urinu (velika večina v 24 urah po aplikaciji odmerka), preostanek ugotovljene radioaktivnosti pa v blatu. Na osnovi 25,6-odstotne systemske uporabnosti je mogoče izračunati, da se absorbirani olmesartan odstrani z ledvičnim (približno 40 %) in hepatobiliarnim (približno 60 %) izločanjem. Vso ugotovljeno radioaktivnost so identificirali kot olmesartan. Odkrili niso nobenega drugega pomembnega presnovka. Enterohepatično kroženje olmesartana je minimalno. Ker se velik delež olmesartana izloči po biliarni poti, je njegova uporaba kontraindicirana pri bolnikih z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Končni razpolovni čas izločanja olmesartana po večkratni peroralni uporabi je bil med 10 in 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po prvih nekaj odmerkih in po 14-dnevni uporabi ni bilo opaznega dodatnega kopičenja. Ledvični očistek je bil približno 0,5–0,7 l/uro in ni bil odvisen od odmerka.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja in se izloča skoraj izključno kot nespremenjena učinkovina v urinu. Približno 60 % peroralnega odmerka se v 48 urah izloči kot nespremenjena učinkovina. Ledvični očistek je približno 250–300 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida je od 10 do 15 ur.

Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida

Sistemska uporabnost hidroklorotiazida se med sočasno uporabo z medoksomilolmesartanatom zmanjša za približno 20 %, vendar to zmerno zmanjšanje klinično ni pomembno. Sočasna uporaba hidroklorotiazida ne vpliva na kinetiko olmesartana.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši (stari 65 let ali več):

Pri hipertenzivnih bolnikih je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših

PI_Text028641_2	- Updated:	Page 21 of 24
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(starih 65–75 let) v primerjavi z mlajšo starostno skupino večja za približno 35 %, pri zelo starih bolnikih (starih ≥ 75 let) pa za približno 44 %. (glejte poglavje 4.2).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših bolnikih manjši kot pri mladih zdravih prostovoljcih.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami pri blagi okvari ledvic večja za 62 %, pri zmerni za 82 % in pri hudi za 179 % (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Največji odmerek medoksomilolmesartanata pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) je 20 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan.

Medoksomilolmesartanata ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Razpolovni čas hidroklorotiazida je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic podaljšan.

Okvara jeter:

Po enkratni peroralni uporabi so bile vrednosti AUC olmesartana pri bolnikih z blago okvaro jeter večje za 6 %, pri tistih z zmerno okvaro pa za 65 % v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi kontrolnimi osebami. Nevezani delež olmesartana je bil 2 uri po odmerku pri zdravih preiskovancih 0,26 %, pri bolnikih z blago okvaro jeter 0,34 % in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 0,41 %.

Po večkratnem odmerjanju bolnikom z zmerno okvaro jeter so bile povprečne vrednosti AUC olmesartana za 65 % višje kot pri zdravih kontrolnih osebah. Povprečne vrednosti C_{max} so bile pri bolnikih z okvaro jeter primerljive z vrednostmi pri zdravih osebah.

Za bolnike z zmerno in s hudo okvaro jeter je priporočljiv začetni odmerek 10 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan, največji odmerek pa ne sme preseči 20 mg enkrat na dan. Medoksomilolmesartanata niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Okvara jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

Medsebojno delovanje zdravil

Adsorbent žolčnih kislin holesevelam

Sočasna uporaba 40 mg medoksomilolmesartanata in 3750 mg holesevelamijevega klorida je pri zdravih prostovoljcih povzročila 28 % zmanjšanje C_{max} oziroma 39 % zmanjšanje AUC olmesartana. Manjši učinki, 4 % zmanjšanje C_{max} oziroma 15 % zmanjšanje AUC, so bili opaženi, če je bil medoksomilolmesartanat vzet 4 ure pred uporabo holesevelamijevega klorida.

Razpolovni čas izločanja olmesartana je bil zmanjšan za 50 – 52 % ne glede na to ali je bil vzet sočasno ali 4 ure pred uporabo holesevelamijevega klorida (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični potencial kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida so ocenili v študijah peroralne toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in psih; študije so trajale do šest mesecev.

Tako kot pri vsaki posamezni učinkovini in drugih zdravilih iz te skupine so bile ledvice glavni tarčni organ toksičnega delovanja kombinacije. Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida je povzročila spremembe v delovanju ledvic (zvišanje dušika sečnine in kreatinina v serumu). Veliki odmerki so v ledvicah podgan in psov povzročili degeneracijo in regeneracijo tubulov, verjetno s spremembo ledvične hemodinamike (zmanjšana ledvična perfuzija zaradi hipotenzije s tubulno

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

hipoksijo in degeneracijo tubulnih celic). Poleg tega je kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida povzročila znižanje parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita) in zmanjšanje mase srca pri podganah.

Te učinke so opazili tudi pri drugih antagonistih receptorjev AT₁ in zaviralcih ACE. Kaže, da nastanejo zaradi farmakološkega delovanja velikih odmerkov medoksomilolmesartanata in v priporočenih terapevtskih odmerkih niso pomembni za človeka.

Študije genotoksičnosti z uporabo kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ter obeh posameznih učinkovin niso pokazale znakov klinično pomembnega genotoksičnega delovanja.

Kancerogeni potencial kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida ni raziskan, ker ni dokazov o pomembnih kancerogenih učinkih obeh posameznih učinkovin med klinično uporabo.

Pri miših in podganah, ki so dobivale kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida, niso ugotovili znakov teratogenosti. Kot je pričakovano za to skupino zdravil, so opazili fetalno toksičnost pri podganah. Kazala se je s pomembnim zmanjšanjem telesne mase plodov v primeru uporabe kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida med gestacijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat (E470b)
delno substituirana hidroksiopropilceluloza

Filmska obloga:

titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
delno hidroliziran polivinilalkohol
makrogol 3000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet v škatli.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01170/019-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 11. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 13.12.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 6. 2022