

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Co-Tensiol 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Co-Tensiol 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Co-Tensiol 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Co-Tensiol 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Co-Tensiol 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 110,7 mg laktoze monohidrata.

Co-Tensiol 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete: vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 98,2 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Filmsko obložena tableta Co-Tensiol 20 mg/12,5 mg: rdečkasto-rumena, okrogla filmsko obložena tableta, v velikosti 8,5 mm, z vtisnjeno oznako C22 na eni strani.

Filmsko obložena tableta Co-Tensiol 20 mg/25 mg: rožnata, okrogla filmsko obložena tableta, v velikosti 8,5 mm, z vtisnjeno oznako C24 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Kombinacija Co-Tensiol s fiksnim odmerkom je indicirana za odrasle bolnike, pri katerih krvni tlak samo z medoksomilolmesartanatom ni ustrezno urejen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Odrasli

Zdravilo Co-Tensiol ni namenjeno za začetno zdravljenje, temveč za zdravljenje bolnikov, pri

katerih krvni tlak samo z 20 mg medoksomilolmesartanata ni ustrezno urejen. Zdravilo Co-Tensiol je treba jemati enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Če je klinično primerno, je mogoče na fiksno kombinacijo preiti neposredno z monoterapije z 20 mg medoksomilolmesartanata. Ob tem je treba upoštevati, da se največji antihipertenzivni učinek medoksomilolmesartanata pojavi do približno 8 tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je titriranje posameznih sestavin:

20 mg medoksomilolmesartanata/12,5 mg hidroklorotiazida je mogoče uporabiti pri bolnikih, pri katerih krvni tlak zgolj z optimalno terapijo z 20 mg medoksomilolmesartanata ni ustrezno urejen.

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z 20 mg medoksomilolmesartanata/12,5 mg hidroklorotiazida, je mogoče uporabiti 20 mg medoksomilolmesartanata/25 mg hidroklorotiazida.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših je priporočljivo enako odmerjanje kombinacije kot pri odraslih.

Okvara ledvic

Če je zdravilo Co-Tensiol uporabljeno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30–60 ml/min), je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Co-Tensiol je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je pri uporabi zdravila Co-Tensiol potrebna pazljivost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je priporočen začetni odmerek 10 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan, največji dnevni odmerek pa naj ne preseže 20 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z okvaro jeter, ki že jemljejo diuretike in/ali ostala antihipertenzivna zdravila, je priporočljiva natančna kontrola krvnega tlaka in delovanja ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni izkušenj z uporabo medoksomilolmesartanata (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Medoksomilolmesartanata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, holestazo in biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Co-Tensiol pri otrocih in mladostnikih pod 18 let nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tableto je potrebno uporabiti z zadostno količino tekočine (npr. enim kozarcem vode). Tablete se ne sme žvečiti. Tableto je potrebno vzeti vsak dan ob istem času.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge snovi, izpeljane iz sulfonamidov (ker je hidroklorotiazid zdravilo, izpeljano iz sulfonamidov).

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Neodzivna hipokaliemija, hiperkalcemija, hiponatriemija in simptomatska hiperurikemija.

Huda okvara jeter, holestaza in obstruktivne biliarne motnje.

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

Sočasno jemanje zdravila Co-Tensiol in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte 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, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja zmanjšan volumen in/ali zalogo natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku. Zato je treba takšna stanja odpraviti pred uporabo zdravila Co-Tensiol.

Druga stanja s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron:

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic v največji meri odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), so zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem, spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic.

Renovaskularna hipertenzija:

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

Okvara ledvic in presaditev ledvice:

Zdravila Co-Tensiol ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$) (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$) odmerka ni treba prilagajati. Vendar je treba pri takšnih bolnikih zdravilo Co-Tensiol uporabljati previdno. Priporočljive so občasne kontrole 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 prekinitve terapije z diuretikom. Izkušenj z uporabo zdravila Co-Tensiol pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica, ni.

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.

Okvara jeter:

Izkušenj z medoksomilolmesartanatom pri bolnikih s hudo okvaro jeter trenutno ni. 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 pri uporabi zdravila Co-Tensiol pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2). Uporaba zdravila Co-Tensiol pri bolnikih s hudo okvaro jeter, holestazo ali biliarno obstrukcijo je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

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 sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Co-Tensiol 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 insulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5). Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Zvišana koncentracija holesterola in trigliceridov je znan neželen učinek uporabe tiazidnih diuretikov. Pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije manifestni protin.

Neravnovesje elektrolitov:

V ustreznih presledkih so potrebne občasne kontrole elektrolitov v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike.

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

Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki doživijo hitro diurezo, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki sočasno dobivajo terapijo s kortikosteroidi ali ACTH (glejte poglavje 4.5).

Nasprotno se lahko zaradi antagonističnega učinka, ki ga ima sestavina zdravila Co-Tensiol medoksomilolmesartanat na receptorje angiotenzina II (AT_1) pojavi hiperkaliemija, zlasti v primeru okvare ledvic in/ali srčnega popuščanja ali diabetesa mellitusa. Pri ogroženih bolnikih je priporočljivo ustrezno kontrolirati kalij 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 z zdravilom Co-Tensiol 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. Hiperkaliemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja občutnic 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 zdravila Co-Tensiol in litija ni priporočljiva, tako kot velja za vsa druga zdravila s kombinacijo antagonistov receptorjev angiotenzina II in tiazidov (glejte poglavje 4.5).

Sprui podobna enteropatija:

V zelo redkih primerih so pri bolnikih, ki so začeli jemati olmesartan pred nekaj meseci ali leti, 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 bolnik razvije te simptome med jemanjem olmesartana in v odsotnosti drugih etiologij, je potrebno zdravljenje z olmesartanom nemudoma prekiniti in ga ne ponovno uvesti. Če driska ne mine v enem tednu od prekinitve zdravljenja, je potreben nadaljnji posvet pri zdravniku specialistu (npr. gastroenterologu).

Odstop žilnice, akutna kratkovidnost in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

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 nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj 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 Co-Tensiol ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Etnične razlike:

Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II je učinek medoksomilolmesartanata na znižanje krvnega tlaka nekoliko manjši pri bolnikih-črncih kot nečrncih, morda zaradi večje prevalence stanja z nizkim reninom med črno hipertenzivno populacijo.

Protidopinški test:

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

Nosečnost:

Antagonistov angiotenzina II ne smete uvesti med nosečnostjo. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II ni nujno, morate pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, uvesti druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z antagonistom angiotenzina II morate prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo terapijo, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Drugo:

Pri bolnikih z generalizirano aterosklerozo, ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo vedno obstaja tveganje, da čezmerno znižanje krvnega tlaka 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.

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanatom in hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Litij:

Med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze in, redko, z antagonistom receptorjev angiotenzina II so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Poleg tega tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija in toksični učinki litija se lahko povečajo. Zato zdravila Co-Tensiol in litija ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Baklofen:

Antihipertenzivni učinek lahko postane izrazitejši.

Nesteroidni antirevmatiki:

Nesteroidni antirevmatiki (tj. acetilsalicilna kislina (> 3 g/dan), zaviralci COX-2 in neselektivni nesteroidni antirevmatiki) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek tiazidnih diuretikov in antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II in zaviralcev ciklooksigenaze dodatno poslabša delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kar pa je ponavadi reverzibilno. Zato je treba takšno kombinacijo uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasne terapije in občasno med zdravljenjem je treba kontrolirati delovanje ledvic.

Sočasna uporaba, na katero je treba paziti

Amifostin:

Antihipertenzivni učinek lahko postane izrazitejši.

Drugi antihipertenzivi:

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča učinek zdravila Co-Tensiol na znižanje krvnega tlaka.

Alkohol, barbiturati, narkotiki, antidepresivi:

Ortostatska hipotenzija lahko postane izrazitejša.

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanatom

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskiren:

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).

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Glede na izkušnje z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, 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, zaviralci ACE), povzroči zvišanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.4). Če je treba v kombinaciji z zdravilom Co-Tensiol predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija, je priporočljivo nadzirati koncentracijo kalija v plazmi.

Adsorbent žolčnih kislin holesevelam:

Sočasno jemanje holesevelamijskega 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 holesevelamijskega klorida, zmanjša učinek medsebojnega delovanja. Potrebno je premisliti o jemanju medoksomilolmesartanata vsaj 4 ure pred jemanjem holesevelamijskega klorida (glejte poglavje 5.2).

Dodatne informacije

Po zdravljenju z antacidi (aluminijev magnezijev hidroksid) so opazili 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 pomembno vplivala na farmakokinetiko enega ali drugega.

Olmesartan *in vitro* ni klinično pomembno zaviral encimov 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 človeškega citokroma P450 ter ni imel ali je imel le minimalen indukcijski učinek na dejavnost podganjega citokroma P450. 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:

Hidroklorotiazid izplavlja kalij (glejte poglavje 4.4); ta učinek lahko stopnjuje sočasna uporaba drugih zdravil, ki jih spremljata izgubljanje kalija in hipokaliemija (npr. drugih

kaliuretičnih diuretikov, odvajal, kortikosteroidov, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, natrijevega penicilina G ali derivatov salicilne kisline). Zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Kalcijeve soli:

Tiazidni diuretiki lahko zaradi zmanjšane izločanja kalcija zvišajo njegovo koncentracijo v serumu (glejte poglavje 4.4). Če je treba predpisati dodatke kalcija, je treba kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

Holestiramin in holestipolski izmenjevalci:

V prisotnosti anionskih izmenjevalcev se absorpcija hidroklorotiazida poslabša.

Digitalisni glikozidi:

Hipokaliemija ali hipomagneziemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za digitalisne motnje srčnega ritma.

Zdravila, na katera vplivajo motnje kalija v serumu:

Občasne kontrole kalija v serumu in EKG so priporočljive med uporabo zdravila Co-Tensiol z zdravili, na katera vplivajo motnje kalija v serumu (npr. digitalisni glikozidi in antiaritmiki) in naslednjimi zdravili (vključno z nekaterimi antiaritmiki), ki lahko izzovejo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo), kajti hipokaliemija povečuje nagnjenost k *torsades de pointes* (ventrikularni tahikardiji):

- Antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- Antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Druga zdravila (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i. v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i. v.).

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid lahko stopnjuje učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden):

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

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin):

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Metformin:

Metformin je treba uporabljati previdno: obstaja namreč tveganje za laktacidozo, sproženo z možno funkcijsko odpovedjo ledvic zaradi hidroklorotiazida.

Zaviralci beta in diazoksid:

Tiazidi lahko stopnjujejo hiperglikemični učinek zaviralcev beta in diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin):

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

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

Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka urikozurinih zdravil, ker lahko hidroklorotiazid zviša koncentracijo sečne kisline v serumu. Potrebno utegne biti zvišanje odmerkov probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča incidenco 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 zaplete protinske vrste.

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 posamezne učinkovine v kombiniranem zdravilu, uporaba zdravila Co-Tensiol ni priporočljiva v 1. trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4), v 2. in 3. trimesečju nosečnosti je kotraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Medoksomilolmesartanat:

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev 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 receptorjev 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 receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). (Glejte tudi poglavje 5.3 »Predklinični podatki o varnosti«.)

V primeru izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida, predvsem v 1. trimesečju nosečnosti, so omejene. Raziskave na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja placentno pregrado. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v 2. in 3. trimesečju zmanjša fetoplacentni pretok in povzroči fetalno ali neonatalno zlatenico, motnje v elektrolitskem ravnotežju in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje nosečnostnega edema, nosečnostne hipertenzije ali preeklampsije, ker lahko zmanjša volumen plazme in krvni pretok skozi placento, ne izboljša pa stanja bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije nosečnic, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Dojenje

Medoksomilolmesartanat:

Podatkov o uporabi med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Co-Tensiol med dojenjem ni priporočljiva. Prednost je treba dati alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko pri človeku. Tiazidi v velikih odmerkih lahko povzročijo močno diurezo in lahko zavrejo laktacijo. Uporaba zdravila Co-Tensiol med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Co-Tensiol uporabi med dojenjem, ga je potrebno vzdrževati v najmanjšem možnem odmerku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Co-Tensiol ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Omotica ali utrujenost se lahko občasno pojavita pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila; to lahko vpliva na reakcijsko sposobnost.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Co-Tensiol so glavobol (2,9%), omotica (1,9%) in utrujenost (1,0%).

Hidroklorotiazid lahko povzroči ali poslabša zmanjšanje volumna, ki lahko vodi v elektrolitsko neravnotežje (glejte poglavje 4.4.).

V kliničnih preskušanjih, ki so zajela 1155 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazid v odmerkih 20/12,5 mg ali 20/25 mg, in 466 bolnikov, ki so dobivali placebo, je bila v obdobju do 21 mesecev celotna pogostnost neželenih učinkov ob kombinirani terapiji z medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazidom podobna kot pri placebu. Tudi delež prekinitvev zaradi neželenih učinkov je bil ob medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazidu 20/12,5 mg – 20/25 mg podoben (2%) kot pri placebu (3%). Izkazalo se je, da pogostnost neželenih učinkov ob medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazidu v primerjavi s placebom ni povezana s starostjo (< 65 let v primerjavi z ≥ 65 let), spolom ali raso, vendar pa je bila pogostnost omotice pri bolnikih, starejših od 75 let, nekoliko večja.

Poleg tega je bila v kliničnih preskušanjih, ki so zajela 3709 bolnikov, preučevana tudi varnost zdravila Co-Tensiol v kombinaciji velikih odmerkov, bolniki so tako prejeli kombinacijo medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazid v odmerkih 40/12,5 mg in 40/25 mg.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke zdravila Co-Tensiol iz kliničnih preskušanj, pomarketinških varnostnih študijah in spontanah poročanj skupaj z neželenimi učinki

posameznih učinkovin medoksimilolmesartanata in hidrokloriazida, ki temeljijo na znanem varnostnem profilu teh 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Co-Tensiol	medoksomilolmesartan	HCTZ
Infekcijske in parazitske bolezni	sialadenitis			redki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)			Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	aplastična anemija			redki
	depresija kostnega mozga			redki
	hematolitična anemija			redki
	levkopenija			redki
	nevtropenija/ agranulocitoza			redki
Bolezni imunskega sistema	trombocitopenija		občasni	redki
	anafilaktične reakcije		občasni	občasni
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 alkaloz			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
	akutna kratkovidnost, glavkom zaprtega zakotja			neznana
	odstop žilnice			neznana
	ksantopsija			redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoglavica	občasni	občasni	redki
Srčne bolezni	angina pektoris		občasni	
	srčna aritmija			redki
	palpitacije	občasni		
Žilne bolezni	embolizem			redki
	hipotenzija	občasni	redki	
	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)			redki
	ortostatična 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*		neznani	
Bolezni kože in podkožja	alergični dermatitis		občasni	
	anafilaškične kožne reakcije			redki
	angionevrotični edem	redki	redki	
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu			redki
	ekcem	občasni		
	eritem			občasni
	eksantem		občasni	
	fotosenzitivna reakcija			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-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	občasni		
	artritis		pogosti	
	bolečine v hrbtu	občasni	pogosti	
	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
	insuficienca ledvic		redki	
	moteno delovanje ledvic			redki
	okužba sečil		pogosti	
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		občasni
Splošne težave in	astenija	pogosti	občasni	

spremembe na mestu aplikacije	bolečine v prsih	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		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
	povišanje dušika sečnine v krvi	redki		
	zvišanje sečne kisline v krvi	redki		
	zvišanje gama-glutamyltransferaze	občasni		
	zvišanje jetrnih encimov		pogosti	

*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 rbdomiolize, časovno povezani z jemanjem antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

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 ali zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Co-Tensiol ni specifičnih informacij. Bolnika je treba natančno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Obvladovanje je odvisno od časa, ki je pretekel od zaužitja, in od izrazitosti simptomov. Predlagani ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristno aktivno oglje. Pogosto je treba kontrolirati elektrolite in kreatinin v serumu. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu hitro nadomestiti sol in volumen.

Kot najverjetnejši posledici prevelikega odmerjanja medoskomilolmesartanata je mogoče pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; pojavi se lahko tudi bradikardija. Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano z izčrpanjem elektrolitov (hipokalemija, hipokloremija) in dehidracijo zaradi čezmerne diureze. Najpogostejša znaka oz. simptoma prevelikega odmerjanja sta navzeja in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči spazem mišic in/ali stopnjuje motnje srčnega ritma, povezane s sočasno uporabo digitalisnih 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: C09D A 08.

Mehanizem delovanja / Farmakodinamičen učinek

Zdravilo Co-Tensiol je kombinacija medoksomilolmesartanata, antagonist receptorjev angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija teh dveh sestavin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak v večji meri kot vsaka sestavina zase. Odmerjanje zdravila Co-Tensiol 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 sistema renin-angiotenzin-aldosteron 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 od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali preobratni 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

provzročilo podobno znižanje krvnega tlaka kot uporaba enakega celotnega dnevnega odmerka razdeljenega dvakrat na dan.

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 medianem času sledenja 3,2 leti so bolniki prejeli bodisi olmesartanat ali placebo z dodatnimi antihipertenzivi, razen zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev.

Kar zadeva primarni opazovani dogodek, je študija pokazala značilno 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 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 povečanega 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 času sledenja 3,1 let, so bolniki prejeli ali olmesartanat 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 olmesartanat 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%) v placebo skupini in miokardni infarkt brez smrtnega dogodka pri 3 bolnikih (1,1%) v primerjavi s 7 (2,5%) v placebo skupini.

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 bikarbonata v urinu 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 spremlja tiazidne diuretike. 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 sestavin. V kumulativni s placebom kontrolirani študiji je uporaba kombinacij medoksomilolmesartanat/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 (prvi odmerek) oz. 16/9 mmHg (drugi odmerek) (z odštetim povprečjem placeba). Starost in spol nista klinično pomembno vplivala na odziv na zdravljenje s kombinacijo medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazid.

Uporaba 12,5 mg oz. 25 mg hidroklorotiazida pri bolnikih, ki po monoterapiji z 20 mg medoksomilolmesartanata niso bili zadostno urejeni, je prinesla 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 medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazidom se je med dolgoročnim (enoletnim) zdravljenjem ohranila. Prenehanje terapije z medoksomilolmesartanatom, s sočasno terapijo s hidroklorotiazidom ali brez, ni povzročila preobratne hipertenzije.

Učinki fiksne kombinacije medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazid na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Drugi podatki:

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

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih 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 opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, saj 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. Prav tako je bilo število neželenih učinkov in resnih pomembnih neželenih učinkov (hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija) večje 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 obojestranskih (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 karcinomom kot pri ploščatoceličnem karcinomom. 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 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 vezana nanje, je majhna (kar potrjuje odsotnost klinično pomembne interakcije med medoksomilolmesartanatom in varfarinom). Vezava olmesartana na krvne celice je zanemarljiva. Povprečni volumen distribucije 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 distribucije je 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Medoksomilolmesartanat:

Celotni plazemski očistek olmesartana je bil tipično 1,3 l/uro (KV 19%) in je bil razmeroma počasen v primerjavi z jetnim pretokom krvi (približno 90 l/uro). Po enem peroralnem odmerku

medoksomilolmesartanata, označenega s ^{14}C , se je 10–16% aplicirane radioaktivnosti izločilo v urinu (velika večina v 24 urah po aplikaciji odmerka), preostanek dobljene radioaktivnosti pa v blatu. Na osnovi 25,6-odstotne sistemske uporabnosti je mogoče izračunati, da se absorbirani olmesartan odstrani z ledvičnim (približno 40%) in hepatobiliarnim (približno 60%) izločanjem. Vso najdeno 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).

Terminalni eliminacijski razpolovni čas 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. Terminalni eliminacijski razpolovni čas hidroklorotiazida je od 10 do 15 ur.

Zdravilo Co-Tensiol

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 v posebnih populacijah

Starejši (stari 65 let ali več):

Pri hipertenzivnih bolnikih je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših (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 pri zdravih in 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 poglavji 4.2 in 4.4).

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 zmerno okvaro jeter primerljive z vrednostmi pri zdravih osebah. Medoksomilolmesartanata niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 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 holesevelamijev klorid (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Tako kot za vsako sestavino posamezno in za druga zdravila iz te skupine, so bile glavni toksikološki ciljni organ kombinacije ledvice. Kombinacija medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazid je povzročila funkcijske ledvične spremembe (zvišanje serumske sečnine in serumskega kreatinina). 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 hipoksijo in degeneracijo tubulnih celic). Poleg tega je koncentracija medoksomilolmesartanat/hidroklorotiazid povzročila znižanje parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita) in zmanjšanje teže srca pri podganah.

Te učinke so opažali tudi pri drugih antagonistih receptorjev AT_1 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 vsake posamezne od obeh sestavin niso pokazale znakov klinično pomembnega genotoksičnega delovanja.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
malo substituirana hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Obloga tablete
smukec
hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov (III) oksid (E172)
rdeči železov (III) oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminiran pretisni omot iz poliamida/aluminija/polivinilklorida/aluminija

Pakiranja po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 10 x 28 filmsko obloženih tablet.

Pakiranja s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezen odmerek z 10, 50 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini international O.L.S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luksemburg
Luksemburg

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

H/06/00426/001-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 7. 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 2. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.02.2022