

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 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Olmicombi 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Olmicombi 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

*Olmicombi 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako C1 na eni strani, premera 9 mm.

20 mg/25 mg filmsko obložene tablete: bele do skoraj bele, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako C2 na eni strani, velikosti 12 mm x 6 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Fiksni kombinaciji Olmicombi 20 mg/12,5 mg in 20 mg/25 mg sta indicirani za odrasle bolnike, pri katerih krvni tlak samo z medoksomilolmesartanatom ni ustrezno urejen.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### **Odrasli**

Zdravilo Olmicombi ni namenjeno za začetno zdravljenje, temveč za zdravljenje bolnikov, pri katerih krvni tlak samo z 20 mg medoksomilolmesartanata ni ustrezno urejen. Zdravilo Olmicombi 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 odmerkov posameznih učinkovin:

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

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

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 bolnikih je priporočljivo enako odmerjanje kombinacije kot pri odraslih.

### **Okvara ledvic**

Pri uporabi zdravila Olmicombi pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Olmicombi je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

### **Okvara jeter**

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je pri uporabi zdravila Olmicombi potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). 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 z okvaro jeter, ki jemljejo diuretike in/ali druga antihipertenzivna zdravila, je priporočljivo skrbno spremljanje krvnega tlaka in delovanja ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni izkušenj z uporabo medoksomilolmesartanata.

Medoksomilolmesartanata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), 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).

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).

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 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

#### 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) (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina  $\geq$  30 ml/min, < 60 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Vendar je treba pri takšnih bolnikih kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 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. 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. 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 bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2). Uporaba kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 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 renin-angiotenzinskega sistema. Zato uporaba kombinacije 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 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 neželeni učinek tiazidnih diuretikov.

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

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

### 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 (AT<sub>1</sub>), 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. Hiperkalciemija 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, 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).

### 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.

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

### Protidopinški test

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

### Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (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.

### 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 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

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

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 prekinitve 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 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.

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

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi:

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

### **Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanatom:**

#### ***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 pogostostjo 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 premisliti o jemanju 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.

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.



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

### ***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, pimizidom, 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 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, sulfipirazon 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

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

sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi lahko povečajo tveganje za neželene učinke amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, 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 kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 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 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kotraindicirana 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.)

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

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.

##### *Hidroklortiazid*

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.

#### **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, so glavobol (2,9 %), omotica (1,9 %) in utrujenost (1,0 %).

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

V kliničnih preskušanjih, ki so zajela 1155 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 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

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

kombinirani terapiji z medoksomilolmesartanatom in hidroklorotiazidom podobna kot pri placebo. Tudi delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil pri kombinaciji medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida 20/12,5 mg – 20/25 mg (2 %) podoben kot pri placebo (3 %). Izkazalo se je, da pogostnost neželenih učinkov pri kombinaciji medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida v primerjavi s placebom ni povezana s starostjo (< 65 let v primerjavi z ≥ 65 let), spolom ali z raso, vendar pa je bila pogostnost omotice pri bolnikih, starih 75 let ali več, nekoliko večja.

Poleg tega so v kliničnih preskušanjih, ki so zajela 3709 bolnikov, preučevali tudi varnost kombinacije velikih odmerkov medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida; bolniki so tako prejeli kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida v odmerkih 40/12,5 mg in 40/25 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 (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 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	medoksomilolmesartanat	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) <sup>1</sup>			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 imunskega sistema	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	

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

	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
	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			zelo redki	

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

	poglavje 4.4)			
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
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	akutni holecistitis			redki
	zlatenica (intrahepatični holestatski ikterus)			redki
	avtoimunski hepatitis <sup>2</sup>		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-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
Bolezni sečil	skeletne bolečine		pogosti	
	akutna odpoved ledvic	redki	redki	
	hematurija	občasni	pogosti	
	intersticijski nefritis			redki
	zmanjšano delovanje ledvic		redki	
	moteno delovanje ledvic			redki
Motnje	okužba sečil		pogosti	
	erektilna disfunkcija	občasni		občasni

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

reprodukcije in dojk				
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-glutamilttransferaze	občasni		
	zvišanje jetrnih encimov		pogosti	

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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 rabdmiolize, 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

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

SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 medoksomilolmesartanata 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.

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 AT<sub>1</sub>). 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 AT<sub>1</sub> 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 (AT<sub>1</sub>) je povečanje plazemske ravni renina in koncentracije angiotenzina I in II ter nekoliko zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.



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

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 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.

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

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).

Starost in spol nista klinično pomembno vplivala na odziv na zdravljenje s kombinacijo medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida.

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.

Učinki fiksne kombinacije medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

#### 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).

Študijo 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.

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

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  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojnih (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 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:

PI_Text028638_2	- Updated:	Page 19 of 23
-----------------	------------	---------------

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

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 <sup>14</sup>C, 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 sistemske 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 (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 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 ustreznimi ujemajočimi se zdravimi kontrolnimi osebami. Nevezani delež olmesartana je bil 2 uri po odmerku pri zdravih preiskovancih

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

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. 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 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 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 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 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 opažali 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:*

PI_Text028638_2	- Updated:	Page 21 of 23
JAZMP-IB/025,IB/026-2.6.2022		

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

mikrokristalna celuloza  
 magnezijev stearat (E470b)  
 delno substituirana hidroksipropilceluloza

*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.

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/12/01170/001-018

## 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

PI_Text028638_2	- Updated:	Page 22 of 23
JAZMP-IB/025,IB/026-2.6.2022		

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

2. 6. 2022