

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

1. IME ZDRAVILA

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snovi z znanim učinkom:

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,27 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata)

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,54 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata)

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,54 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata)

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,54 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata)

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,54 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

PI_Text036114_2	- Updated:	Page 1 of 32
-----------------	------------	--------------

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

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele do skoraj bele, okrogle, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi. Velikost tablete: premer 8,5 mm ± 0,5 mm.

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rjavkasto rumene do blede rjavo rumene, obojestransko izbočene, v obliki kapsule, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako C1 na eni strani tablete. Velikost tablete: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Bledo rožnato-oranžne, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako C2 na eni strani tablete. Velikost tablete: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rožnate, obojestransko izbočene, v obliki kapsule, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako C3 na eni strani tablete. Velikost tablete: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Bledo sivkasto-vijolične do blede sivo-vijolične, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z razdelilno zarezo na obeh straneh tablete. Tableta se lahko deli na enake odmerke. Velikost tablete: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Olsitri je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno uravnan s kombinacijo medoksomilolmesartanata in amlodipina v enem zdravilu z dvema učinkovinama.

Nadomestno zdravljenje

Zdravilo Olsitri je indicirano kot zamenjava zdravljenja pri odraslih bolnikih, ki imajo krvni tlak ustrezno urejen s kombinacijo medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida, uporabljeno v enem zdravilu z dvema učinkovinama (medoksomilolmesartanat in amlodipin ali medoksomilolmesartanat in hidroklorotiazid) in enem zdravilu z eno učinkovino (hidroklorotiazid ali amlodipin).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Olsitri je 1 tableta na dan.

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z enim zdravilom z dvema učinkovinama (20 mg medoksomilolmesartanata in 5 mg amlodipina).

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

Zdravilo Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z enim zdravilom z dvema učinkovinama (40 mg medoksomilolmesartanata in 5 mg amlodipina) ali pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z zdravilom Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Zdravilo Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z zdravilom Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Zdravilo Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z enim zdravilom z dvema učinkovinama (40 mg medoksomilolmesartanata in 10 mg amlodipina) ali z zdravilom Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Zdravilo Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg se lahko uporabi pri bolnikih, ki nimajo zadostno uravnanega krvnega tlaka z zdravilom Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg ali z zdravilom Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg.

Preden se zdravljenje nadaljuje z enim zdravilom, ki vsebuje tri učinkovine, je priporočljiva postopna titracija odmerka posameznega zdravila. Če je klinično primerno, se lahko premisli o neposredni zamenjavi zdravila z dvema učinkovinama z zdravilom, ki vsebuje tri učinkovine.

Nadomestno zdravljenje

Bolniki, ki imajo urejen krvni tlak s stabilnimi odmerki medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida, uporabljenimi v enem zdravilu z dvema učinkovinama (medoksomilolmesartanat in amlodipin ali medoksomilolmesartanat in hidroklorotiazid) in enem zdravilu z eno učinkovino (hidroklorotiazid ali amlodipin) lahko preidejo na zdravljenje z zdravilom Olsitri, ki vsebuje enake odmerke učinkovin.

Največji priporočeni odmerek zdravila Olsitri je 40 mg/10 mg/25 mg na dan.

Starejši (stari 65 let ali več)

Previdnost, vključno s pogostejšimi kontrolami krvnega tlaka, je priporočljiva pri starejših bolnikih, zlasti v primeru uporabe največjega odmerka zdravila Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg na dan.

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerkov potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Na voljo so zelo omejeni podatki o uporabi kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid pri bolnikih, starih 75 let ali več, zato se priporoča izjemna previdnost, vključno s pogostejšimi kontrolami krvnega tlaka.

Okvara ledvic

Izkušenj z odmerkom 40 mg medoksomilolmesartanata je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–60 ml/min) malo, zato je največji odmerek zdravila Olsitri pri takšnih bolnikih 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija in kreatinina v serumu.

Uporaba zdravila Olsitri je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Olsitri je treba previdno uporabljati pri bolnikih z blago okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter največji odmerek zdravila Olsitri ne sme preseči 20 mg/5 mg/12,5 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba natančno kontrolirati krvni tlak in delovanje ledvic.

Kot pri drugih kalcijevih antagonistih je tudi pri amlodipinu razpolovni čas podaljšan pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, vendar priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Zato je treba pri teh bolnikih odmerek zdravila Olsitri izbrati previdno. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih z okvaro jeter je priporočljivo uvesti najnižji odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

Zdravilo Olsitri je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), holestazo ali biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Olsitri ni priporočljiva pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe:

Tableto je treba zaužiti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Tableto je treba vzeti celo, vsak dan ob istem času.

Zdravilo Olsitri se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, dihidropiridinske derivate ali sulfonamidne derivate (ker je hidroklorotiazid sulfonamidni derivat) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija, hiponatriemija in simptomatska hiperurikemija.

Huda insuficienca jeter, holestaza in obstruktivne biliarne motnje (glejte poglavje 5.2).

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

Sočasna uporaba zdravila Olsitri in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Zaradi amlodipina, ki je sestavina zdravila Olsitri, je zdravilo kontraindicirano pri bolnikih:

- s šokom (vključno s kardiogenim šokom)
- s hudo hipotenzijo
- z obstrukcijo iztočnega dela levega prekata (npr. aortno stenozo visoke stopnje)
- s hemodinamsko nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli:

Pri bolnikih, ki imajo zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja hipovolemijo in/ali pomanjkanje natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku. Pred začetkom uporabe zdravila Olsitri je to stanje priporočljivo korigirati ali bolniku na začetku zdravljenja zagotoviti natančen zdravniški nadzor.

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

Druga stanja s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron:

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

Renovaskularna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice, ki prejemajo zdravila z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je povečano tveganje za hipotenzijo in okvaro ledvičnega delovanja.

Okvara ledvic in presaditev ledvice:

Med uporabo zdravila Olsitri pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so priporočljive redne kontrole kalija in kreatinina v serumu.

Zdravila Olsitri ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavi s tiazidnimi diuretiki povezana azotemija.

Če se pojavijo znaki napredujoče okvare ledvic, je treba zdravljenje znova natančno oceniti; v poštev pride prekinitev zdravljenja z diuretikom.

Pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presajeno ledvico, in bolnikih s končno odpovedjo ledvic (tj. očistkom kreatinina < 12 ml/min) ni izkušenj z uporabo olmesartana/amlopidina/hidroklorotiazida.

Dvojno zaviranje 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 zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Okvara jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter se poveča izpostavljenost amlodipinu in medoksomilolmesartanatu (glejte poglavje 5.2).

Poleg tega lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter že majhne spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov, ki jih povzroči zdravljenje s tiazidi, povzročijo jetrno komo.

Pri uporabi zdravila Olsitri pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter odmerek medoksomilolmesartanata ne sme preseči 20 mg (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je amlodipin treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka.

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

Uporaba zdravila Olsitri je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, holestazo ali biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Zaradi amlodipina v zdravilu Olsitri je pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost, tako kot velja za uporabo drugih vazodilatatorjev.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Olsitri pri takšnih bolnikih ni priporočljiva.

Presnovni in endokrini učinki:

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je lahko 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, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije protin.

Neravnovesje elektrolitov:

Elektrolite v serumu je treba redno kontrolirati v ustreznih presledkih, 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. navzea ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

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

Nasprotno se lahko zaradi antagonističnega učinka, ki ga ima medoksomilolmesartan v zdravilu Olsitri na receptorje angiotenzina II (AT₁) pojavi hiperkaliemija, zlasti v primeru okvare ledvic in/ali srčnega popuščanja ali sladkorne bolezni. Pri ogroženih bolnikih je priporočljivo skrbno kontrolirati kalij v serumu. Diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ter druga zdravila, ki bi lahko zvišala koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), je treba sočasno z zdravilom Olsitri uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5) in ob pogostem spremljanju nivoja kalija.

Ni dokazov, da bi medoksomilolmesartan zmanjšal ali preprečil z diuretiki povzročeno hiponatriemijo. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in običajno ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija.

Hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja obščitničnih žlez je treba prekiniti uporabo tiazidov.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija z urinom; posledica je lahko hipomagneziemija.

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

Pri bolnikih z edemi se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija.

Litij:

Zdravila Olsitri ni priporočljivo uporabljati skupaj z litijem, tako kot tudi ne drugih antagonistov receptorjev angiotenzina II (glejte poglavje 4.5).

Srčno popuščanje:

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji amlodipina pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so v skupini, ki je prejela amlodipin, pogosteje poročali o pljučnem edemu kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

Sprui podobna enteropatija:

V zelo redkih primerih so pri bolnikih, ki so začeli jemati olmesartan pred nekaj meseci ali leti, poročali o hudi, kronični driski z znatnim zmanjšanjem telesne mase, ki jo je verjetno povzročila lokalizirana zapoznela preobčutljivostna reakcija. Biopsija črevesja bolnikov je pogosto pokazala atrofijo resic sluznice. Če bolnik razvije te simptome med jemanjem olmesartana in v odsotnosti drugih etiologij, je treba zdravljenje z olmesartanom nemudoma prekiniti in se ne sme ponovno uvesti. Če driska ne mine v enem tednu od prekinitve zdravljenja, je potreben nadaljnji posvet pri zdravniku specialistu (npr. gastroenterologu).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid in je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin (glejte poglavje 4.8).

Nosečnost:

Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Pediatrična populacija:

Zdravilo Olsitri ni indicirano pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let).

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih je pri povečanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

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

Fotosenzitivnost:

Med uporabo tiazidnih diuretikov so bile opisane fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem z zdravilom Olsitri pojavi fotosenzitivna reakcija, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če je diuretik treba uporabiti znova, je izpostavljenosti predele priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

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 žarkom UV 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 ponovno 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 Olsitri ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Drugo:

Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo izzove 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.

Tako kot pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II je antihipertenzivni učinek olmesartana nekoliko manjši pri bolnikih črne rase kot pri ostalih, vendar tega učinka v enem od treh kliničnih preskušanj z olmesartanom/amlopdinom/hidroklorotiazidom, ki je vključevalo bolnike črne rase (30 %), niso opazili, glejte tudi poglavje 5.1.

Zdravilo Olsitri vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, povezane s kombinacijo v zdravilu Olsitri:

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij:

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali, redko, antagonistov receptorjev angiotenzina II so poročali o reverzibilnem zvišanju litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Poleg tega tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija in toksični učinki litija se lahko povečajo. Zato sočasna uporaba zdravila Olsitri in litija ni priporočljiva (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.

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 receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. 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 akutno odpovedjo ledvic), kar pa je po navadi reverzibilno. Zato je treba takšno kombinacijo uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasnega zdravljenja 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 antihipertenzivni učinek zdravila Olsitri.

Alkohol, barbiturati, narkotiki, antidepresivi:

Ortostatska hipotenzija lahko postane izrazitejša.

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanom:

Sočasna uporaba 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:

PI_Text036114_2	- Updated:	Page 9 of 32
-----------------	------------	--------------

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

Sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo serumske vrednosti kalija (npr. heparin, zaviralci ACE), lahko poveča koncentracijo kalija v serumu (glejte poglavje 4.4). Če je treba v kombinaciji z zdravilom Olsitri predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v serumu.

Dodatne informacije

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. Treba je premisliti o jemanju medoksomilolmesartanata vsaj 4 ure pred jemanjem holesevelamijevega klorida (glejte poglavje 5.2).

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

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

Sočasna uporaba medoksomilolmesartanata in pravastatina 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 aktivnost citokroma P450 pri podganah. Med olmesartanom in zdravili, ki se presnavljajo z omenjenimi encimi P450, ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.

Možne interakcije, povezane z amlodipinom

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Učinki drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4:

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Povečano je tveganje za hipotenzijo. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov, zato bo morda potrebno prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4:

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med sočasnim zdravljenjem, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, šentjanževko), in po njem, treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi antihipertenzivni učinek.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih

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

kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Antihipertenzivni učinek amlodipina dodatno prispeva k antihipertenzivnim učinkom drugih zdravil za zniževanje krvnega tlaka.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

Simvastatin: Sočasna uporaba večkratnih odmerkov amlodipina po 10 mg in simvastatina po 80 mg je povzročila 77 % povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi z uporabo simvastatina samega. Dnevni odmerek simvastatina je treba pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, omejiti na 20 mg dnevno.

Takrolimus: Pri sočasnem jemanju takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa v krvi. Da bi se izognili toksičnemu učinku takrolimusa, je treba pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom in amlodipinom, spremljati vrednosti takrolimusa v krvi, in, če je potrebno, prilagoditi odmerek takrolimusa.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: V prospektivni študiji pri bolnikih s presajenimi ledvicami, ki so sočasno jemali amlodipin in ciklosporin, so zasledili v povprečju 40 % povečanje najmanjše koncentracije ciklosporina pred naslednjim odmerkom. Sočasno jemanje zdravila Olsitri s ciklosporinom lahko poveča izpostavljenost ciklosporinu. Med sočasnim jemanjem je treba spremljati najmanjšo koncentracijo ciklosporina pred naslednjim odmerkom in odmerek ciklosporina po potrebi zmanjšati.

Možne interakcije, povezane s hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba 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, natrijeve soli penicilina G ali derivatov salicilne kisline). Zato sočasna uporaba s takšnimi zdravili ni priporočljiva.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Kalcijeve soli:

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako povečajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija, je treba kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

Holestiramin in holestipol:

V prisotnosti anionskih izmenjevalcev se absorpcija hidroklorotiazida poslabša.

Glikozidi digitalisa:

Hipokaliemija ali hipomagneziemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za motnje srčnega ritma, povzročene z digitalisom.

Zdravila, na katera vplivajo motnje kalija v serumu:

PI_Text036114_2	- Updated:	Page 11 of 32
-----------------	------------	---------------

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

Občasne kontrole kalija v serumu in EKG so priporočljivi med uporabo zdravila Olsitri z zdravili, na katera vplivajo motnje kalija v serumu (npr. glikozidi digitalisa 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).
- nekaterimi antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- drugimi zdravili (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden):

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

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin):

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Metformin:

Metformin je treba uporabljati previdno zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo povzroči možna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid:

Tiazidi lahko stopnjujejo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin):

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

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

Morda bo potrebna prilagoditev odmerka urikozuricnih zdravil, kajti hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu. Morda bo potrebno zvišanje odmerkov probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča incidenco preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi lahko povečajo tveganje neželenih učinkov 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 poveča njihov toksični učinek na osrednje živčevje.

Metildopa:

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

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

Ciklosporin:

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.

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

Uporaba zdravila Olsitri je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glede na učinke posameznih sestavin tega kombiniranega zdravila v nosečnosti zdravila Olsitri ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Medoksomilolmesartanat

Antagonistov receptorjev angiotenzina II ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki izsledki o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar lahko s to skupino zdravil obstajajo podobna tveganja. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da ima izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo.

Dojenčke, katerih matere so jemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na podlagi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida obstaja možnost, da hidroklorotiazid v drugem in tretjem trimesečju poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje za zmanjšanje volumna plazme in hipoperfuzijo placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

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

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

Amlodipin

Podatki pri omejenem številu izpostavljenih nosečnic ne kažejo škodljivih učinkov amlodipina in drugih zaviralcev kalcijevih kanalčkov na zdravje ploda, vendar lahko obstaja tveganje za podaljšan porod.

Dojenje

Uporaba zdravila Olsitri med obdobjem dojenja ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Olmesartan se izloča v mleko doječih podgan. Ni znano, ali olmesartan prehaja v materino mleko pri človeku.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Hidroklorotiazid se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tiazidi v velikih odmerkih povzročajo močno diurezo, ki lahko zavre nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Olsitri med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Olsitri uporablja med dojenjem, ga je treba vzdrževati v najmanjših možnih odmerkih.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčic.

Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Vendar se je treba zavedati, da se pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila, lahko občasno pojavi omotica, glavobol, navzea ali utrujenost; to lahko vpliva na reakcijsko sposobnost. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Varnost olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida je bila raziskana v kliničnih študijah pri 7826 bolnikih, ki so prejeli medoksomilolmesartan v kombinaciji z amlodipinom in hidroklorotiazidom.

Neželeni učinki opisani v kliničnih študijah, varnostnih študijah iz obdobja po trženju in spontanah poročilih so povzeti v preglednici 1 tako za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid kot tudi za posamezne učinkovine (medoksomilolmesartan, amlodipin in hidroklorotiazid), kjer neželeni učinki temeljijo na že znanem varnostnem profilu posameznih učinkovin.

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

Najpogostejši neželeni učinki opisani med zdravljenjem z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom so periferni edem, glavobol in omotica.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$)
- Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1: Pregled neželenih učinkov za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid in posamezne učinkovine

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost			
		olmesartan/ amlodipin/ HCTZ	olmesartan	amlodipin	HCTZ
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	pogosti			
	nazofaringitis	pogosti			
	okužba sečil	pogosti	pogosti		
	sialadenitis				redki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)				neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija			zelo redki	redki
	trombocitopenija		občasni	zelo redki	redki
	depresija kostnega mozga				redki
	nevtropenija/ agranulocitoza				redki
	hemolitična anemija				redki
	aplastična anemija				redki
Bolezni imunskega sistema	anafilaktične reakcije		občasni		
	preobčutljivost na zdravilo			zelo redki	
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija	občasni	redki		
	hipokaliemija	občasni			pogosti
	anoreksija				občasni
	glikozurija				pogosti
	hiperkalcemija				pogosti
	hiperglikemija			zelo redki	pogosti
	hipomagneziemija				pogosti
	hiponatriemija				pogosti
hipokloremija				pogosti	

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

	hipertrigliceridemija		pogosti		zelo pogosti
	hiperholesterolemija				zelo pogosti
	hiperurikemija		pogosti		zelo pogosti
	hiperkloreemična alkalozia				zelo redki
	hiperamilazemija				pogosti
Psihiatrične motnje	zmedenost			redki	pogosti
	depresija			občasni	redki
	apatija				redki
	razdražljivost			občasni	
	nemir				redki
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)			občasni	
	motnje spanja (vključno z nespečnostjo)			občasni	redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti	pogosti	redki
	posturalna omotica	občasni			
	predsinkopa	občasni			
	disgevizija			občasni	
	hipertonija			zelo redki	
	hipestezija			občasni	
	parestezija			občasni	redki
	periferna nevropatija			zelo redki	
	somnolenca			pogosti	
	sinkopa			občasni	
	konvulzije				redki
	Izguba apetita				občasni
	tremor			občasni	
	ekstrapiramidne motnje			neznana pogostnost	
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo, zamegljenim vidom)			pogosti	redki
	zmanjšanje solzenja				redki
	poslabšanje kratkovidnosti				občasni
	ksantopsija				redki
	akutna miopija, akutni glavkom z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.4)				neznana pogostnost

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

	odstop žilnice				neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	občasni	občasni		redki
	tinitus			občasni	
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti		pogosti	
	tahikardija	občasni			
	miokardni infarkt			zelo redki	
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)			občasni	redki
	angina pectoris		občasni	občasni (vključno s poslabšanjem angine pectoris)	
Žilne bolezni	hipotenzija	pogosti	redki	občasni	
	zardevanje	občasni		pogosti	
	ortostatska hipotenzija				občasni
	vaskulitis (vključno z nekrotizirajočim angiitisom)			zelo redki	redki
	tromboza				redki
	embolizem				redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	pogosti	občasni	
	bronhitis		pogosti		
	dispneja			pogosti	redki
	faringitis		pogosti		
	rinitis		pogosti	občasni	
	akutna intersticijska pljučnica				redki
	dihalna stiska				občasni
	pljučni edem				redki
	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)				zelo redki
Bolezni prebavil	driska	pogosti	pogosti		pogosti
	navzea	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
	zaprtost	pogosti			pogosti
	suha usta	občasni		občasni	
	bolečine v trebuhu		pogosti	pogosti	pogosti
	spremembe v odvajanju blata			pogosti	

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

	(vključno z drisko in zaprtjem)				
	meteorizem				pogosti
	dispepsija		pogosti	pogosti	
	gastritis			zelo redki	
	draženje želodca				pogosti
	gastroenteritis		pogosti		
	hiperplazija dlesni			zelo redki	
	paralitični ileus				zelo redki
	pankreatitis			zelo redki	redki
	bruhanje		občasni	občasni	pogosti
	sprui podobna enteropatija (glejte poglavje 4.4)		zelo redki		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis			zelo redki	
	zlatenica (intrahepatični holestatični ikterus)			zelo redki	redki
	akutni holecistitis				redki
	avtoimunski hepatitis*		neznana pogostnost		
Bolezni kože in podkožja	alopecija			občasni	
	angioedem		redki	zelo redki	
	alergijski dermatitis		občasni		
	multiformni eritem			zelo redki	
	eritem				občasni
	reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu				redki
	eksantem		občasni	občasni	
	eksfoliativni dermatitis			zelo redki	
	hiperhidroza			občasni	
	fotosenzitivne reakcije			zelo redki	občasni
	srbenje		občasni	občasni	občasni
	purpura			občasni	občasni
	Quinckejev edem			zelo redki	
	izpuščaj		občasni	občasni	občasni
	reaktiviranje kožnega eritematoznega lupusa				redki
	toksična epidermalna nekroliza			neznana pogostnost	redki
sprememba barve kože			občasni		
Stevens-Johnsonov sindrom			zelo redki		

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

	urtikarija		občasni	občasni	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	spazem mišic	pogosti	redki	pogosti	
	oteklost sklepov	pogosti			
	šibkost mišic	občasni			redki
	otekanje gležnjev			pogosti	
	artralgija			občasni	
	artritis		pogosti		
	bolečine v hrbtu		pogosti	občasni	
	pareza				redki
	mialgija		občasni	občasni	
	skeletne bolečine		pogosti		
Bolezni sečil	polakisurija	pogosti			
	povečana pogostnost uriniranja			občasni	
	akutna odpoved ledvic		redki		
	hematurija		pogosti		
	motnja mikcije			občasni	
	nikturija			občasni	
	intersticijski nefritis				redki
	insuficienca ledvic		redki		redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		občasni	občasni
	ginekomastija			občasni	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	pogosti	
	periferni edem	pogosti	pogosti		
	utrujenost	pogosti	pogosti	pogosti	
	bolečina v prsnem košu		pogosti	občasni	
	zvišana telesna temperatura				redki
	gripi podobni simptomi		pogosti		
	letargija		redki		
	splošno slabo počutje		občasni	občasni	
	edem			zelo pogosti	
	bolečina		pogosti	občasni	
	edem obraza		občasni		
	Preiskave	zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	redki	
zvišanje sečnine v krvi		pogosti	pogosti		pogosti
zvišanje sečne kisline v krvi		pogosti			
znižanje kalija v krvi		občasni			

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

	zvišanje gama-glutamyltransferaze	občasni			
	zvišanje alanin-aminotransferaze	občasni			
	zvišanje aspartat-aminotransferaze	občasni			
	zvišanje jetrnih encimov		pogosti	zelo redki (večinoma predstavljajo holestazo)	
	zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi		pogosti		
	zmanjšanje telesne mase			občasni	
	povečanje telesne mase			občasni	

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

Opisani so posamezni primeri rbdomiolize, ki so časovno povezani z jemanjem antagonistov receptorjev angiotenzina II. Pri bolnikih, ki se zdravijo z amlodipinom, so opisani posamezni primeri ekstrapiramidnega sindroma.

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).

Dodatni neželeni učinki, opisani v kliničnih študijah ali v obdobju po trženju s kombinacijo fiksnih odmerkov medoksomilolmesartanata in amlodipina, ki še niso bili opisani z olmesartanom/amlopinom/hidroklorotiazidom ali monoterapijo z medoksomilolmesartanatom ali amlodipinom ali tisti, ki še niso bili opisani z večjo pogostnostjo za dvojno kombinacijo (preglednica 2):

Preglednica 2: Kombinacija medoksomilolmesartanata in amlodipina		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost na zdravilo
Bolezni prebavil	občasni	bolečine v zgornjem delu trebuha
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	manjši libido
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	testasti edemi
	občasni	letargija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v okončinah

Dodatni neželeni učinki, opisani v kliničnih študijah ali v obdobju po trženju s kombinacijo fiksnih odmerkov medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida, ki še niso bili opisani z olmesartanom/amlopinom/hidroklorotiazidom ali monoterapijo z medoksomilolmesartanatom ali hidroklorotiazidom ali tisti, ki še niso bili opisani z večjo pogostnostjo za dvojno kombinacijo (preglednica 3):

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

Preglednica 3: Kombinacija medoksomilolmesartanata in hidroklorotiazida		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	redki	motnje zavesti (npr. izguba zavesti)
Bolezni kože in podkožja	občasni	ekcem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečine v okončinah
Preiskave	redki	majhno znižanje povprečnih vrednosti hemoglobina in hematokrita

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

Simptomi:

Največji odmerek zdravila Olsitri je 40 mg/10 mg/25 mg enkrat na dan. O prevelikem odmerjanju olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida pri ljudeh ni informacij. Najverjetnejši učinek prevelikega odmerjanja zdravila Olsitri je hipotenzija.

Najverjetnejša učinka prevelikega odmerjanja medoksomilolmesartanata sta hipotenzija in tahikardija; možna je bradikardija, če se pojavi parasimpatična (vagalna) stimulacija.

Pričakovati je mogoče, da bo preveliko odmerjanje amlodipina povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in lahko dolgotrajni sistemski hipotenziji, vse do šoka, vključno šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano z izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija) in dehidracijo zaradi čezmerne diureze.

Najpogostejša znaka oz. simptoma prevelikega odmerjanja sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči spazem mišic in/ali stopnjuje motnje srčnega ritma, povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmčnih zdravil.

Zdravljenje:

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Olsitri mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno. Obvladovanje je odvisno od časa od zaužitja in od izrazitosti simptomov.

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

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev izpiranje želodca. Pri zdravih preiskovancih je uporaba aktivnega oglja tik po zaužitju ali do 2 uri po zaužitju amlodipina bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Olsitri zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema, vključno z natančnim spremljanjem delovanja srca in pljuč, dvigom okončin ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov se lahko uporabi kalcijev glukonat, ki ga damo intravensko.

Pogosto je treba kontrolirati elektrolite in kreatinin v serumu. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu hitro nadomestiti sol in volumen.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa koristila. Koliko se olmesartan ali hidroklorotiazid lahko dializirata, ni znano.

V kolikšni meri se olmesartan in hidroklorotiazid odstranita s hemodializo, ni ugotovljeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije. Oznaka ATC: C09DX03.

Zdravilo Olsitri je kombinacija antagonista receptorjev angiotenzina II medoksomilolmesartanata, zaviralca kalcijevih kanalčkov amlodipinijevega besilata in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija teh sestavin ima aditiven antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak bolj kot vsaka sestavina zase.

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 zvišanje plazemske ravni renina in koncentracije angiotenzina I in II ter nekoliko znižanje 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 povratni (»rebound«) hipertenziji po nenadnem prenehanju zdravljenja.

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 uporaba enakega celotnega dnevnega odmerka, razdeljenega v dva odmerka na dan.

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

Med nadaljevanjem zdravljenja je največje znižanje krvnega tlaka doseženo v 8 tednih po začetku zdravljenja, a bistven delež antihipertenzivnega učinka 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 olmesartanom odloži začetek nastanka mikroalbuminurije. V medianem času sledenja 3,2 leti so bolniki prejeli olmesartan ali placebo z dodatnimi antihipertenzivi, razen zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina.

Kar zadeva primarni opazovani dogodek, je študija pokazala pomembno zmanjšanje tveganja časa do pojava mikroalbuminurije v korist skupine, zdravljene z olmesartanom. 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 olmesartanom (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 olmesartan, in pri 94 bolnikih (4,2 %) iz placebo skupine. Incidenca umrljivosti zaradi kardiovaskularnih dogodkov je bila višja v skupini z olmesartanom kot v placebo skupini (15 bolnikov (0,7 %) v primerjavi s 3 bolniki (0,1 %)), kljub podobnemu odstotku možganske kapi brez smrtnega izida (14 bolnikov (0,6 %) v primerjavi z 8 bolniki (0,4 %)), miokardnem infarktu brez smrtnega izida (17 bolnikov (0,8 %) v primerjavi s 26 bolniki (1,2 %)) in umrljivosti zaradi nekardiovaskularnih dogodkov (11 bolnikov (0,5 %) v primerjavi z 12 bolniki (0,5 %)). Celokupna umrljivost z olmesartanom 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 olmesartana na ledvični in kardiovaskularni izid pri 577 randomiziranih Japoncih in Kitajcih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z očitno nefropatijo. V medianem času sledenja 3,1 let so bolniki prejeli olmesartan ali placebo z dodatnimi antihipertenzivi, vključno z ACE zaviralci.

Primarni sestavljen opazovani dogodek (čas do prvega primera podvojitve serumskega kreatinina, končna odpoved ledvic, celokupna umrljivost) je bil dosežen pri 116 bolnikih v skupini z olmesartanom (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 olmesartanom (14,2 %), in pri 53 bolnikih, ki so prejeli placebo (18,7 %). Sestavljeni kardiovaskularni opazovani dogodek je vključeval smrt zaradi kardiovaskularnega dogodka pri 10 bolnikih (3,5 %), ki so prejeli olmesartan, v primerjavi s 3 bolniki (1,1 %), ki so prejeli placebo, celokupno umrljivost pri 19 bolnikih (6,7 %) v primerjavi z 20 bolniki (7,0 %), možgansko kap brez smrtnega izida pri 8 bolnikih (2,8 %) v primerjavi z 11 bolniki (3,9 %) in miokardni infarkt brez smrtnega izida pri 3 bolnikih (1,1 %) v primerjavi s 7 bolniki (2,5 %).

Amlodipin v zdravilu Olsitri je zaviralec kalcijevih kanalčkov; zavira transmembranski vtok kalcijevih ionov v srčne in gladke mišice skozi napetostno odvisne kanalčke tipa L. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin je razmeroma selektiven za žile in bolj učinkuje na gladke mišične celice v žilah kot na srčne mišične celice. Antihipertenzivni učinek amlodipina je posledica neposredne sprostitve arterijskih gladkih mišic, ki zmanjša periferni upor in tako zniža krvni tlak.

Pri hipertenzivnih bolnikih povzroči amlodipin od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali povratni (»rebound«) hipertenziji po nenadnem prenehanju zdravljenja.

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

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči učinkovito znižanje krvnega tlaka leže, sede in stoje. Kronične uporabe amlodipina ne spremljajo pomembne spremembe srčne frekvence ali koncentracije kateholaminov v plazmi. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Opravljen so bile hemodinamske študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem in klinične študije z obremenitvenim testiranjem bolnikov s srčnim popuščanjem v razredih od II do IV po NYHA. Na podlagi prenašanja telesne obremenitve, iztisnega deleža levega prekata ter kliničnih znakov in simptomov so v teh študijah ugotovili, da amlodipin ni povzročil kliničnega poslabšanja.

S placebom kontrolirana študija (PRAISE), izvedena za ocenjevanje bolnikov s srčnim popuščanjem v razredih III in IV po NYHA, ki so prejeli digitalis, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni povečal tveganja za umrljivost in obolevnost.

V nadaljevalni dolgoročni s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem v razredih III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na osnovno ishemično bolezen, in zdravljenih s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na celokupno ali kardiovaskularno umrljivost. V isti populaciji je bil amlodipin povezan s številnejšimi primeri pljučnega edema, čeprav se incidenca poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebo.

Randomizirana dvojno slepa študija o obolevnost-umrljivosti z imenom »Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial« (ALLHAT) je bila izvedena z namenom primerjave novejšega zdravljenja z amlodipinom 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinoprilom 10–40 mg/dan (zaviralec ACE), ki sta bila uporabljena kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Randomizirali so skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 let. Bolniki so imeli vsaj en dodaten koronarni dejavnik tveganja za pojav srčne bolezni, vključno s predhodnim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjeno drugo aterosklerotično srčno-žilno bolezen (skupno 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), z elektrokardiogramom ali ehokardiografom diagnosticirano hipertrofijo levega prekata (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je predstavljal koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom ali miokardni infarkt brez smrtnega izida. Primarni opazovani dogodek, kjer je osnovno zdravljenje amlodipin oziroma klortalidon, se ni značilno razlikoval: RR 0,98 95 % CI (0,90–1,07) $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina oziroma klortalidona ni bilo značilno pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh razlogov (RR 0,96 95 % CI [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Tiazidi vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih ter neposredno in v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in klorida. Diuretiki učinek hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in poveča izločanje aldosterona. Posledici sta večje izgubljanje kalija in bikarbonata z urinom in znižanje kalija v serumu. Povezavo renin-aldosteron posreduje angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II do neke mere odpravi izgubljanje kalija, ki spremlja tiazidne diuretike. Pri

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

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 dolgotrajna monoterapija s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje za kardiovaskularno umrljivost in obolevnost.

Rezultati kliničnih študij

V 12-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s paralelno skupino preskušani študiji pri 2492 bolnikih (67 % belcev) je zdravljenje z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom 40 mg/10 mg/25 mg znižalo diastolični in sistolični krvni tlak značilno bolj kot zdravljenje s katerokoli dvojno kombinacijo (medoksomilolmesartanat 40 mg in amlodipin 10 mg, medoksomilolmesartanat 40 mg in hidroklorotiazid 25 mg, amlodipin 10 mg in hidroklorotiazid 25 mg).

Dodatno znižanje krvnega tlaka z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom 40 mg/10 mg/25 mg v primerjavi z analognimi dvojnimi kombinacijami je bilo od -3,8 do -6,7 mmHg za diastolični tlak sede in od -7,1 do 9,6 mmHg za sistolični tlak sede; pojavilo se je v prvih 2 tednih.

Deleži bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za bolnike s sladkorno boleznijo), so bili za dvojne kombinacije od 34,9 % do 46,6 %, za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/25 mg pa 64,3 %.

V drugi 10-tedenski, dvojno slepi, randomizirani, s paralelno skupino preskušani študiji pri 2690 bolnikih (99,9 % belcev) se je z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) diastolični in sistolični krvni tlak značilno znižal bolj kot po zdravljenju z ustrezno dvojno kombinacijo (medoksomilolmesartanat 20 mg in amlodipin 5 mg, medoksomilolmesartanat 40 mg in amlodipin 5 mg, medoksomilolmesartanat 40 mg in amlodipin 10 mg).

Dodatno znižanje krvnega tlaka z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom v primerjavi z analognimi dvojnimi kombinacijami je bilo od -1,3 do -1,9 mmHg za diastolični tlak sede in od -2,7 do 4,9 mmHg za sistolični tlak sede.

Deleži bolnikov, ki so po 10 tednih dosegli ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za bolnike s sladkorno boleznijo), so bili za dvojne kombinacije od 42,7 % do 49,6 %, za kombinacijo olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid pa 52,4 % do 58,8 %.

V randomizirani, dvojno slepi študiji dodatnega zdravljenja pri 808 bolnikih (99,9 % belcev), ki po 8 tednih niso imeli zadostno uravnanega krvnega tlaka z dvojno kombinacijo (40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina), je kombinacija olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid povzročila številna dodatna znižanja krvnega tlaka sede. Po zdravljenju z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom 40 mg/10 mg/12,5 mg se je krvni tlak sede dodatno znižal od -1,8 do -1,0 mmHg, po zdravljenju z olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom 40 mg/10 mg/25 mg pa se je v primerjavi z dvojno kombinacijo 40 mg medoksomilolmesartanata in amlodipina 10 mg statistično značilno znižal od -3,6 do -2,8 mmHg.

Pri zdravljenju s trojno kombinacijo olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/25 mg je statistično značilno večji odstotek bolnikov doseglo ciljni krvni tlak kot po zdravljenju z dvojno kombinacijo (40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina) (41,3 % v primerjavi s 24,2 %); medtem ko je pri zdravljenju s trojno kombinacijo olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/12,5 mg numerično večji odstotek bolnikov doseglo ciljni krvni tlak, v primerjavi z bolniki, ki niso bili ustrezno nadzorovani z dvojno kombinacijo (40 mg medoksomilolmesartanata, 10 mg amlodipina) (29,5 % v primerjavi s 24,2 %).

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

Antihipertenzivni učinek olmesartana/amlopdina/hidroklorotiazida je bil podoben ne glede na starost in spol in prav tako je bil podoben pri bolnikih s sladkorno boleznijo kot tudi bolnikih brez sladkorne bolezni.

Drugi podatki:

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 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 opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo 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 neželeni učinki in resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in okvarjeno delovanje 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. Visoki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri visokih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri najvišjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida pri zdravih preiskovancih ni pomembno vplivala na farmakokinetiko katerekoli od teh treh učinkovin.

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

Po peroralni uporabi olmesartana/amlopdina/hidroklorotiazida pri normalnih zdravih odraslih je olmesartan dosegel največjo koncentracijo v plazmi po približno 1,5 do 3 urah, amlodipin po približno 6 do 8 urah in hidroklorotiazid po približno 1,5 od 2 urah. Hitrost in obseg absorpcije medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazid iz kombinacije olmesartan/amlopdin/hidroklorotiazid sta enaka, kot če so te učinkovine uporabljene v tabletah s posamično učinkovino v enakih odmerkih. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost olmesartana/amlopdina/hidroklorotiazida.

Medoksomilolmesartanat:

Absorpcija in porazdelitev:

Medoksomilolmesartanat je predzdravilo. Esteraze v črevesni sluznici in portalni krvi ga med absorpcijo iz prebavil hitro pretvorijo 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 %.

Povprečna največja koncentracija olmesartana v plazmi (C_{max}) je dosežena v približno 2 urah po peroralni uporabi medoksomilolmesartanata in koncentracija olmesartana v plazmi narašča približno linearno z naraščajočim enkratnimi 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.

Olmесartan 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 uporabljenimi 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).

Biotransformacija in izločanje:

Celotni plazemski očistek olmesartana je bil po navadi 1,3 l/uro (KV 19 %) in je bil razmeroma počasen v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 90 l/uro). Po enem peroralnem odmerku s ^{14}C označenega medoksomilolmesartanata se je 10–16 % aplicirane radioaktivnosti izločilo v urinu (velika večina v 24 urah po uporabi odmerka), preostanek radioaktivnosti pa v blatu. Na podlagi 25,6 % 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 biliarno, je njegova uporaba kontraindicirana pri bolnikih z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Terminalni razpolovni čas izločanja olmesartana po večkratni peroralni uporabi je bil med 10 in 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po 2 do 5 dneh uporabe in po 14 dneh ponavljajoče se uporabe ni bilo opaznega dodatnega kopičenja. Ledvični očistek je bil približno 0,5–0,7 l/uro in ni bil odvisen od odmerka.

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.

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

Manjši učinki, 4 % zmanjšanje C_{max} oziroma 15 % zmanjšanje AUC, so bili opaženi, če je bil medoksomilolmesartanat vzet 4 ure pred uporabo holesevelamijevega klorida. Razpolovni čas izločanja olmesartana je bil zmanjšan za 50–52 %, ne glede na to ali je bil vzet sočasno ali 4 ure pred uporabo holesevelamijevega klorida (glejte poglavje 4.5).

Amlodipin:

Absorpcija in porazdelitev:

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje vrednosti ravni v krvi 6 do 12 ur po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost nespremenjene spojine je od 64 do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 20 l/kg. *In vitro* študije so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v krvnem obtoku vezanega na beljakovine v plazmi.

Na absorpcijo amlodipina ne vpliva sočasno zaužita hrana.

Biotransformacija in izločanje:

Terminalni razpolovni čas izločanja iz plazme je od 35 do 50 ur, kar je v skladu odmerjanjem enkrat na dan.

Amlodipin se v jetrih v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urinu.

Hidroklorotiazid:

Absorpcija in porazdelitev:

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.

Biotransformacija in izločanje:

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja in se izloči 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 razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida je od 10 do 15 ur.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija:

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z olmesartanom/amlopdinom/hidroklorotiazidom za vse skupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji.

Starejši (65 let ali več):

Pri hipertenzivnih bolnikih je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših bolnikih (starih 65–75 let) v primerjavi z mlajšo starostno skupino večja za približno 35 %, pri zelo starih bolnikih (starih 75 let ali več) pa za približno 44 % (glejte poglavje 4.2).

To je morda vsaj deloma povezano s povprečnim zmanjšanjem delovanja ledvic v tej skupini bolnikov. Priporočena shema odmerjanja je pri starejših bolnikih enaka, previdnost pa je potrebna pri povečevanju odmerka.

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben. Pri starejših bolnikih obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina; posledica je povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja

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

pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila takšna, kot je bilo pričakovano za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

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

Okvara ledvic:

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami je bila AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 62 % večja, z zmerno okvaro za 82 % večja in s hudo okvaro za 179 % večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo, farmakokinetika medoksomilolmesartanata ni raziskana.

Amlodipin se v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke. Deset odstotkov se ga nespremenjenega izloči v urinu. Spremembe koncentracije amlodipina v plazmi ne korelirajo s stopnjo okvare ledvic. Pri teh bolnikih je mogoče amlodipin uporabljati v normalnem odmerku. Amlodipin se ne dializira.

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

Okvara jeter:

Po enkratni peroralni uporabi je AUC olmesartana pri bolnikih z blago okvaro jeter za 6 % večja, pri tistih z zmerno okvaro pa za 65 % večja kot pri ujemajočih se zdravih kontrolnih osebah. Nevezani delež olmesartana je 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 %.

Tudi po večkratnem odmerjanju pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je povprečna AUC olmesartana okrog 65 % večja kot pri ujemajočih se zdravih kontrolnih osebah. Povprečne vrednosti C_{max} olmesartana so pri bolnikih z okvaro jeter in zdravih osebah podobne. Medoksomilolmesartanata niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo manjši očistek in daljši razpolovni čas amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40–60 % (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija medoksomilolmesartanat/amlopidin/hidroklorotiazid

Študija toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah je pokazala, da kombinirana uporaba medoksomilolmesartanata, amlodipina in hidroklorotiazida ni niti povečala katerega od predhodno opisanih in obstoječih toksičnih učinkov posameznih učinkovin niti povzročila kakšnih novih toksičnih učinkov; toksikološko sinergističnih učinkov niso opazili.

Ker so varnostne značilnosti posameznih učinkovin dobro znane, dodatne študije mutagenosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z olmesartanom/amlopidinom/hidroklorotiazidom niso bile izvedene.

Medoksomilolmesartanat

V raziskavah kronične toksičnosti pri podganah in psih je medoksomilolmesartanat pokazal podobne učinke kot drugi antagonisti receptorjev AT_1 in zaviralci ACE: zvišanje sečnine in kreatinina, zmanjšanje mase srca, zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), histološke znake okvare ledvic (regeneracijske lezije ledvičnega epitela, zadebelitev bazalne

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

membrane, razširitev tubulov). Ti neželeni učinki, ki jih povzroči farmakološko delovanje medoksomilolmesartanata, so se v predkliničnih preskušanjih pojavili tudi po drugih antagonistih receptorjev AT₁ in zaviralcih ACE; zmanjšati jih je mogoče s sočasnim peroralnim dajanjem natrijevega klorida.

Tako kot za druge antagoniste receptorjev AT₁ so tudi za medoksomilolmesartanat ugotovili, da poveča incidenco prelomov kromosomov v celičnih kulturah *in vitro*, ne pa *in vivo*. Celotni podatki obsežnega programa testiranja genotoksičnosti kažejo, da so genotoksični učinki med klinično uporabo olmesartana zelo malo verjetni.

Medoksomilolmesartanat pri podganah in transgenskih miših ni bil kancerogen.

V študijah razmnoževanja na podganah medoksomilolmesartanat ni vplival na plodnost in ni pokazal znakov teratogenega delovanja. Tako kot pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II se je po izpostavljenosti samic-mater med pozno brejostjo in dojenjem zmanjšalo preživetje potomstva in opazili so razširitev ledvičnih mehov. Pri kuncih ni bilo znakov fetotoksičnosti.

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

Študije o vplivu na sposobnost za razmnoževanje na podganah in miših so pokazale zapoznele kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (kar je 8-krat* več od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh (10 mg), preračunano na telesno površino (mg/m²)), amlodipin ni vplival na plodnost. V drugi študiji pri podganah, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerku, podobnem odmerku pri ljudeh, preračunano na telesno maso (mg/kg), so opazili zmanjšanje ravni folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi kot tudi zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatozoidov in Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so dve leti s hrano dobivale amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, ni bilo dokazov kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh, pri podganah pa dvakratni* največji priporočenemu odmerku pri ljudeh 10 mg, preračunano na telesno površino (mg/m²)) je bil blizu največjemu odmerku, ki ga miši še prenašajo, ne pa tistemu, ki ga prenašajo podgane. Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na genski niti na kromosomski ravni.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Hidroklorotiazid

Študije s hidroklorotiazidom so pokazale negotove izsledke glede genotoksičnih oz. kancerogenih učinkov v nekaterih eksperimentalnih modelih. Toda obsežne izkušnje s hidroklorotiazidom pri človeku doslej niso pokazale povezave med njegovo uporabo in večjim pojavljanjem neoplazem.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

predgelirani škrob
silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza in koloidni, brezvodni silicijev dioksid)
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
kopovidon
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172) – samo za 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg
rumeni železov oksid (E172) – samo za 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg
črni železov oksid (E172) – samo za 40 mg/10 mg/25 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarska pakiranja: 14, 28, 56 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

H/20/02715/001-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 6. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 12. 2022