

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

1. IME ZDRAVILA

Olmita 20 mg/5 mg filmsko obložene tablete
 Olmita 40 mg/5 mg filmsko obložene tablete
 Olmita 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Olmita 20 mg/5 mg filmsko obložene tablete

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

Olmita 40 mg/5 mg filmsko obložene tablete

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

Olmita 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Olmita 20 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4,20 mg laktoze monihidrata.

Olmita 40 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8,40 mg laktoze monihidrata.

Olmita 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8,40 mg laktoze monihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Olmita 20 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

Bele ali skoraj bele, okrogle, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi. Velikost tablete: premer: 7 mm, debelina: 2,5–4,2 mm.

Olmita 40 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

Bledo rjavkasto rumene, okrogle, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako 5 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer: 9 mm, debelina: 3,6–5,3 mm.

Olmita 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Rjavkasto rdeče, okrogle, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na eni strani tablete. Velikost tablete: premer: 9 mm, debelina: 3,6–5,3 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Olmita je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen ob monoterapiji z medoksomilolmesartanatom ali amlodipinom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Olmita je ena tableta na dan.

Zdravilo Olmita 20 mg/5 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z 20 mg medoksomilomesartanata ali s 5 mg amlodipina.

Zdravilo Olmita 40 mg/5 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z zdravilom Olmita 20 mg/5 mg.

Zdravilo Olmita 40 mg/10 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z zdravilom Olmita 40 mg/5 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo je priporočljiva postopna prilagoditev odmerka posameznih učinkovin. Če je klinično primerno, je možno na fiksno kombinacijo preiti neposredno z monoterapije.

Za bolnike, ki prejema medoksomilolmesartan in amlodipin v ločenih tabletah je lahko priročna zamenjava z zdravilom Olmita, ki vsebuje enaka odmerka obeh učinkovin.

Bolnik lahko zdravilo Olmita vzame s hrano ali brez nje.

Starejši (65 let in več)

Na splošno prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna, vendar je pri povečevanju odmerkov potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če je treba odmerjanje povečati do največjega odmerka 40 mg medoksomilolmesartanata na dan, morate skrbno spremljati krvni tlak.

Okvara ledvic

Izkušenj z večjimi odmerki je v skupini bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 20–60 ml/min) malo, zato je največji odmerek medoksomilolmesartanata pri teh bolnikih 20 mg enkrat na dan. Zdravila Olmita ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija in kreatinina.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter morate zdravilo Olmita uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je priporočen začetni odmerek 10 mg medoksomilolmesartanata enkrat dnevno, največji odmerek pa ne sme preseči 20 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z okvaro jeter, ki že dobivajo diuretike in/ali druga antihipertenzivna zdravila, je priporočljivo skrbno spremljati krvni tlak in delovanje ledvic. Z uporabo medoksomilolmesartanata pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni izkušenj.

Kot velja za vse antagonist kalcija, je razpolovni čas amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter daljši in priporočila za odmerjanje niso oblikovana. Zato morate zdravilo Olmita pri teh bolnikih uporabljati previdno. Farmakokinetike amlodipina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučili. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba uvesti amlodipin v najmanjšem odmerku in ga povečevati počasi. Uporaba zdravila Olmita je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Olmita pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Na voljo ni podatkov.

Način uporabe

Tableto je treba zaužiti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Bolnik tablete ne sme žvečiti in jo mora vzeti vsak dan ob istem času.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter in biliarna obstrukcija (glejte poglavje 5.2).
- Sočasna uporaba zdravila Olmita in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Zdravilo Olmita vsebuje amlodipin in je zato kontraindicirano tudi pri bolnikih:
 - s hudo hipotenzijo,
 - v šoku (vključno s kardiogenim šokom),
 - 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 natrija:

Pri bolnikih, ki jim zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja soli v prehrani, driske ali bruhanja primanjkuje tekočine ali natrija, se lahko predvsem po prvem odmerku pojavi simptomatska hipotenzija. Priporočljivo je, da to stanje pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olmita odpravite ali bolnika na začetku zdravljenja skrbno nadzirate.

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 s stenozo ledvične arterije), so uporabo drugih zdravil, ki vplivajo na ta sistem, npr. antagonistov receptorjev angiotenzina II, spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic.

Renovaskularna hipertenzija:

PI_Text069307_1	- Updated:	Page 3 of 23
-----------------	------------	--------------

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

Pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice, ki dobivajo zdravila z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je prisotno večje tveganje za hudo hipotenzijo in okvaro ledvic.

Okvara ledvic in presaditev ledvice:

Priporočljivo je, da bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic med zdravljenjem z zdravilom Olmita občasno spremljate koncentracijo kalija in kreatinina v serumu. Zdravilo Olmita ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Z uporabo zdravila Olmita ni izkušenj pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presajeno ledvico, in pri bolnikih z okvaro ledvic v zadnjem stadiju (tj. očistkom kreatinina < 12 ml/min).

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 pogostim natančnim spremljanjem 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 izpostavljenost amlodipinu in medoksomilolmesartanatu poveča (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter morate zdravilo Olmita uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno okvaro odmerki medoksomilolmesartanata ne sme preseči 20 mg (glejte poglavje 4.2). Bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem je amlodipin potrebno uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečevanju odmerka. Zdravilo Olmita je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Hiperkaliemija:

Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II in zaviralcih ACE se lahko med zdravljenjem pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je, da pri ogroženih bolnikih skrbno spremljate koncentracijo kalija v serumu. Med sočasno uporabo dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (heparin itd.), je potrebna previdnost; v takšnih primerih je treba pogosto spremljati koncentracijo kalija.

Litij:

Tako kot velja za druge antagoniste receptorjev angiotenzina II, tudi zdravilo Olmita ni priporočljivo uporabljati sočasno z litijem (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Ker zdravilo Olmita vsebuje amlodipin, ga je treba (tako kot vse vazodilatatorje) posebej previdno uporabljati pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni aldosteronizem:

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

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

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

zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

Pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji amlodipina pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so v skupini bolnikov, zdravljenih z amlodipinom, poročali o višji incidenci pljučnega edema v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba uporabljati previdno pri bolnikih s srčnim popuščanjem, saj lahko povečajo tveganje za nadaljnje kardiovaskularne dogodke 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 se pri bolniku pojavijo ti simptomi med jemanjem olmesartana in v odsotnosti drugih etiologij, je treba 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 lahko učinek zdravila Olmita na znižanje krvnega tlaka nekoliko manjši pri bolnikih črne rase kot pri ostalih, morda zaradi večje prevalence stanja z nizkim reninom med hipertenzivnimi bolniki črne rase.

Starejši

Pri starejših je pri povečevanju odmerkov potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost:

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

Drugo:

Čezmerno znižanje krvnega tlaka lahko pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap, tako kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila.

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

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, povezane z zdravilom Olmita:

Med sočasno uporabo je treba paziti

Drugi antihipertenzivi:

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil (npr. zaviralcev alfa adrenergičnih receptorjev, diuretikov) lahko poveča učinek zdravila Olmita na znižanje krvnega tlaka.

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

Možne interakcije, povezane z medoksomilolmesartanatom v zdravilu Olmita:

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II ali aliskiren:

Podatki kliničnih preizkušanj 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 dogodkov, 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:

Sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina, zaviralcev ACE), lahko zviša kalij v serumu (glejte poglavje 4.4). Če morate v kombinaciji z zdravilom Olmita predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija, je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v serumu.

Litij:

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali, redko, antagonistov angiotenzina II so poročali o reverzibilnem zvišanju litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Zato sočasna uporaba zdravila Olmita in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba zdravila Olmita in litija potrebna, je priporočljivo, da skrbno spremljate koncentracijo litija v serumu.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili:

Med sočasno uporabo antagonistov angiotenzina II in NSAID se lahko antihipertenzivni učinek antagonistov angiotenzina II zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in vodi do zvišanja kalija v serumu. Zato je na začetku takšnega sočasnega zdravljenja priporočljivo spremljati delovanje ledvic. Potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

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 (aluminijev magnezijev hidroksid) so opazali 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.

Olmесartan *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

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

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 v zdravilu Olmita:

Učinki drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4:

Sočasna uporaba amlodipina in močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot je eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh FK sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4:

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

Jemanje amlodipina skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker je lahko pri nekaterih bolnikih biološka razpoložljivost povečana, kar se kaže s povečanim učinkom na nižanje krvnega tlaka.

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 pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinek amlodipina na znižanje krvnega tlaka dodatno prispeva k učinkom drugih antihipertenzivnih zdravil na znižanje krvnega tlaka.

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

Simvastatin:

Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

Takrolimus:

Pri sočasnem jemanju takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa v krvi, vendar farmakokinetični mehanizem te interakcije ni popolnoma jassen. 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 njegov odmerek.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (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:

PI_Text069307_1	- Updated:	Page 7 of 23
-----------------	------------	--------------

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

Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje najnižje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo zdravilo Olmita, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost (glejte poglavje 4.3)

Podatkov o uporabi zdravila Olmita pri nosečnicah ni. Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih z zdravilom Olmita niso izvedli.

Medoksomilolmesartanat (učinkovina zdravila Olmita)

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

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

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

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

Amlodipin (učinkovina zdravila Olmita)

Podatki o majhnem številu izpostavljenih nosečnic ne kažejo, da bi amlodipin ali drugi antagonisti kalcijevih receptorjev škodljivo delovali na plod. Obstaja pa lahko tveganje za zapozneli porod.

Zato zdravila Olmita ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Olmесartan 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.

Podatkov o uporabi olmesartana in amlodipina med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Olmita med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

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

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so se 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 študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Olmita ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z antihipertenzivnimi zdravili se lahko občasno pojavijo omotica, glavobol, navzea ali utrujenost, kar lahko vpliva na sposobnost reagiranja. Previdnost je priporočljiva predvsem na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z olmesartanom/amlodipinom, so periferni edem (11,3 %), glavobol (5,3 %) in omotica (4,5 %).

Neželeni učinki olmesartana/amlodipina iz kliničnih preizkušanj, varnostnih študij iz obdobja trženja zdravila in spontanih poročil ter neželeni učinki posameznih učinkovin, medoksomilolmesartanata in amlodipina, ki temeljijo na znanem varnostnem profilu obeh učinkovin, so povzeti v spodnji preglednici.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		kombinacija olmesartan/amlodipin	olmesartan	amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkocitopenija			zelo redki
	trombocitopenija		občasni	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijska reakcija /preobčutljivost na zdravilo	redki		zelo redki
	anafilaktična reakcija		občasni	
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija			zelo redki
	hiperkaliemija	občasni	redki	
	hipertrigliceridemija		pogosti	
	hiperurikemija		pogosti	
Psihiatrične motnje	zmedenost			redki
	depresija			občasni
	nespečnost			občasni
	nemir			občasni
	manjši libido	občasni		

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

	spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)			občasni
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti	pogosti
	disgevizija			občasni
	glavobol	pogosti	pogosti	pogosti (predvsem na začetku zdravljenja)
	hipertonija			zelo redki
	hipestezija	občasni		občasni
	letargija	občasni		
	parestezije	občasni		občasni
	periferna nevropatija			zelo redki
	posturalna omotica	občasni		
	motnje spanja			občasni
	somnolenca			pogosti
	sinkopa	redki		občasni
	tremor			občasni
ekstrapiramidna motnja			neznana pogostnost	
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo)			pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus			občasni
	vertoglavica	občasni	občasni	
Srčne bolezni	angina pectoris		občasni	občasni (vključno s poslabšanjem angine pectoris)
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)			občasni
	miokardni infarkt			zelo redki
	palpitacije	občasni		pogosti
	tahikardija	občasni		
Žilne bolezni	hipotenzija	občasni	redki	občasni
	ortostatska hipotenzija	občasni		
	zardevanje	redki		pogosti
	vaskulitis			zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhitis		pogosti	
	kašelj	občasni	pogosti	občasni
	dispneja	občasni		pogosti
	faringitis		pogosti	

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

	rinitis		pogosti	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		pogosti	pogosti
	spremembe v odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)			občasni
	zaprtje	občasni		
	driska	občasni	pogosti	
	suha usta	občasni		občasni
	dispepsija	občasni	pogosti	pogosti
	gastritis			zelo redki
	gastroenteritis		pogosti	
	hiperplazija dlesni			zelo redki
	navzea	občasni	pogosti	pogosti
	pakreatitis			zelo redki
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni		
	bruhanje	občasni	občasni	občasni
	sprui podobna enteropatija (glejte poglavje 4.4)		zelo redki	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih encimov		pogosti	zelo redki (večinoma združljivi s holestazo)
	hepatitis			zelo redki
	zlatenica			zelo redki
	avtoimunski hepatitis*		neznana pogostnost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija			občasni
	angioedem		redki	zelo redki
	alergijski dermatitis		občasni	
	multiformni eritem			zelo redki
	eksantem		občasni	občasni
	eksfoliativni dermatitis			zelo redki
	čezmerno znojenje			občasni
	fotosenzitivnost			zelo redki
	srbenje		občasni	občasni
	purpura			občasni
	Quinckejev edem			zelo redki
	izpuščaj	občasni	občasni	občasni
spremembe barve kože			občasni	

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

	Stevens-Johnsonov sindrom			zelo redki
	urtikarija	redki	občasni	občasni
	toksična epidermalna nekroliza			neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje gležnjev			pogosti
	artralgiya			občasni
	artritis		pogosti	
	bolečine v hrbtu	občasni	pogosti	občasni
	mišični krč	občasni	redki	občasni
	mialgija		občasni	občasni
	bolečine v okončini	občasni		
	bolečine v kosteh		pogosti	
Bolezni sečil	akutna odpoved ledvic		redki	
	hematurija		pogosti	
	povečana pogostnost uriniranja			občasni
	motnje mikcije			občasni
	nikturija			občasni
	polakisurija	občasni		
	okvara ledvic		redki	
	vnetje sečil		pogosti	
Motnje reprodukcije in dojk	erektalna disfunkcija/impotenca	občasni		občasni
	ginekomastija			občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	občasni	občasni	pogosti
	bolečina v prsnem košu		pogosti	občasni
	edem obraza	redki	občasni	
	utrujenost	pogosti	pogosti	pogosti
	gripi podobni simptomi		pogosti	
	leatrgija		redki	
	splošno slabo počutje		občasni	občasni
	edemi	pogosti		zelo pogosti
	bolečina		pogosti	občasni
	periferni edemi	pogosti	pogosti	
	testasti edemi	pogosti		
Preiskave	zvišanje kreatinina v krvi	občasni	redki	
	zvišanje kreatinin-fosfokinaze v krvi		pogosti	

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

	znižanje kalija v krvi	občasni		
	zvišanje sečnine v krvi		pogosti	
	zvišanje sečne kisline v krvi	občasni		
	zvišanje gama-glutamyltransferaze	občasni		
	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.

Poročali so o posameznih primerih rabdomiolize, časovno povezane z jemanjem antagonistov receptorjev angiotenzina II. Pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom, so poročali o posameznih primerih ekstrapiramidnega sindroma.

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

S prevelikim odmerjanjem olmesartana/amlopidina ni izkušenj. Najverjetnejša učinka prevelikega odmerjanja medoksomilolmesartanata sta hipotenzija in tahikardija. V primeru parasimpatične (vagalne) stimulacije bi se lahko pojavila tudi bradikardija.

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

Po prevelikem odmerjanju amlopidina 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.

Zdravljenje

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

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

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Olmita zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s skrbnim spremljanjem delovanja srca in pljuč, dvig udov ter kontrolo volumna tekočine v obtoku in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če ni kontraindiciran. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa koristila. Ni znano, v kolikšni meri se dializira olmesartan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB02.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Olmita je kombinacija antagonist receptorjev angiotensina II medoksomilolmesartanata in zaviralca kalcijevih kanalčkov amlodipinijevega besilata. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak bolj kot vsaka od učinkovin zase.

Klinična učinkovitost in varnost

Fiksna kombinacija olmesartan/amlodipin

Opravljen je bila 8-tedenska dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija s faktorskim načrtom, ki je zajela 1940 bolnikov (71 % belcev in 29 % nebelcev). V tej študiji je zdravljenje z vsako kombinacijo odmerkov olmesartana/amlodipina znižalo diastolični in sistolični krvni tlak značilno bolj kot s posameznima učinkovinama v monoterapiji. Povprečna sprememba sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bila odvisna od odmerka: -24/-14 mmHg (kombinacija 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (kombinacija 40 mg/5 mg) in -30/-19 mmHg (kombinacija 40 mg/10 mg).

Olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg je v primerjavi z olmesartanom/amlodipinom 20 mg/5 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak sede za dodatnih 2,5/1,7 mmHg. Podobno je olmesartan/amlodipin 40 mg/10 mg v primerjavi z olmesartanom/amlodipinom 40 mg/5 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak sede za dodatnih 4,7/3,5 mmHg.

Ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za sladkorne bolnike) je z olmesartanom/amlodipinom 20 mg/5 mg doseglo 42,5 % bolnikov, z olmesartanom/amlodipinom 40 mg/5 mg 51,0 % bolnikov in z olmesartanom/amlodipinom 40 mg/10 mg 49,1 % bolnikov.

Glavni del antihipertenzivnega učinka olmesartana/amlodipina je bil praviloma dosežen v prvih 2 tednih zdravljenja.

Druga dvojno slepa, randomizirana in s placebom nadzorovana študija je ocenila učinkovitost dodatka amlodipina k terapiji bolnikov-belcev, pri katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen po 8 tednih monoterapije z 20 mg medoksomilolmesartanata.

Bolnikom, ki so še naprej dobivali samo 20 mg medoksomilolmesartanata, se je sistolični/diastolični krvni tlak v nadaljnjih 8 tednih znižal za -10,6/-7,8 mmHg. Dodatek 5 mg amlodipina za 8 tednov je znižal sistolični/diastolični krvni tlak za -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

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

Ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za sladkorne bolnike) je s kombinacijo 20 mg/5 mg doseglo 44,5 % bolnikov, z 20 mg medoksomilolmesartanata pa 28,5 % bolnikov.

Dodatna študija je ocenila dodatek različnih odmerkov medoksomilolmesartanata pri bolnikih-belcih, pri katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen po 8 tednih monoterapije s 5 mg amlodipina.

Bolnikom, ki so še naprej dobivali samo 5 mg amlodipina, se je sistolični/diastolični krvni tlak v nadaljnjih 8 tednih znižal za -9,9/-5,7 mmHg. Dodatek 20 mg medoksomilolmesartanata je znižal sistolični/diastolični krvni tlak za -15,3/-9,3 mmHg, dodatek 40 mg medoksomilolmesartanata pa za -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

V skupini, ki je še naprej dobivala samo 5 mg amlodipina, je ciljni krvni tlak (< 140/90 mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni in < 130/80 mmHg za sladkorne bolnike) doseglo 29,9 % bolnikov; med uporabo olmesartana/amlodipina 20 mg/5 mg ga je doseglo 53,5 % bolnikov in med uporabo olmesartana/amlodipina 40 mg/5 mg 50,5 % bolnikov.

Randomiziranih podatkov o primerjavi srednjega odmerka olmesartana/amlodipina in največjega odmerka amlodipina ali olmesartana v monoterapiji pri bolnikih z neurejeno hipertenzijo ni.

Tri opravljene študije so potrdile ohranitev učinka olmesartana/amlodipina pri enkrat dnevnem odmerjanju na znižanje krvnega tlaka med celotnim 24-urnim odmernim intervalom. Razmerje med najmanjšim in največjim odzivom sistoličnega tlaka je bilo 71 % in diastoličnega 82 %, 24-urno učinkovitost pa so potrdili s 24-urnim merjenjem krvnega tlaka.

Antihipertenzivni učinek olmesartana/amlodipina je bil podoben ne glede na starost in spol ter je bil podoben pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

V dveh odprtih, nerandomiziranih podaljšanih študijah so ohranitev učinkovitosti olmesartana/amlodipina 40 mg/5 mg po enem letu potrdili pri 49–67 % bolnikov.

Medoksomilolmesartanat (učinkovina zdravila Olmita)

Medoksomilolmesartanat je selektiven antagonist receptorjev angiotenzina II tipa 1 (AT1). Medoksomilolmesartanat se hitro pretvori v farmakološko aktivni presnovek, olmesartan. 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 ravni renina ter angiotenzina I in II v plazmi ter določeno znižanje aldosterona v plazmi.

Medoksomilolmesartanat povzroči pri hipertenziji od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali povratni hipertenziji (rebound hypertension) po nenadnem prenehanju zdravljenja.

Uporaba medoksomilolmesartanata enkrat dnevno bolnikom s hipertenzijo učinkovito in enakomerno zniža krvni tlak v celotnem 24-urnem odmernem intervalu. Odmerjanje enkrat dnevno je povzročilo podobno znižanje krvnega tlaka kot uporaba dvakrat dnevno ob istem skupnem dnevnem odmerku. 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.

Učinek medoksomilolmesartanata na umrljivost in obolevnost še ni znan.

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

V študiji »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 bodisi olmesartan ali placebo z dodatnimi antihipertenzivi, razen zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev.

Kar zadeva primarni opazovani dogodek, je študija pokazala pomembno zmanjšanje tveganja časa do pojava mikroalbuminurije v korist skupine, zdravljenе 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 smrtnosti zaradi kardiovaskularnih dogodkov je bila višja v skupini z olmesartanom 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 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 ledvične in kardiovaskularne dogodke 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 ali olmesartan ali placebo z dodanim antihipertenzivom, vključno z zaviralci ACE.

Primarni sestavljeni opazovani dogodek (čas do prvega primera podvojitve serumskega kreatinina, končna odpoved ledvic, umrljivost iz vseh vzrokov) je bil dosežen pri 116 bolnikih v skupini z olmesartanom (41,1 %) in 129 bolnikih v placebo skupini (45,4 %) (RO 0,97 (95 % IZ 0,75 do 1,24); $p = 0,791$). Sekundarni sestavljeni 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 (1,1 %), ki so prejeli placebo, celokupno smrtnost pri 19 bolnikih (6,7 %) v primerjavi z 20 (7,0 %), možgansko kap brez smrtnega izida pri 8 bolnikih (2,8 %) v primerjavi z 11 (3,9 %) in miokardni infarkt brez smrtnega izida pri 3 bolnikih (1,1 %) v primerjavi s 7 (2,5 %).

Amlodipin (učinkovina zdravila Olmita)

Amlodipin je zaviralec kalcijevih kanalčkov, ki zavira transmembranski vtok kalcijevih ionov skozi napetostno odvisne kanalčke tipa L v srce in gladke mišice. 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 hipertenziji (rebound hypertension) po nenadnem prenehanju zdravljenja.

Pri bolnikih s hipertenzijo amlodipin v terapevtskih odmerkih učinkovito zniža krvni tlak leže, sede in stoje. Kronične uporabe amlodipina ne spremljajo pomembne spremembe srčne frekvence ali

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

koncentracije kateholaminov v plazmi. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Opravljene 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 nadzorovana študija (PRAISE), namenjena oceni bolnikov s srčnim popuščanjem v razredih III in IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni povečal tveganja za umrljivost ali kombiniranega tveganja za umrljivost in obolevnost.

V nadaljevalni dolgoročni s placebom nadzorovani 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 celotno 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.

Zdravljenje za preprečevanje srčnega infarkta (študija ALLHAT)

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom »Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial« (ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravlili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: RR 0,98 95 % IZ (0,90–1,07) $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi z 7,7 %, RR 1,38, 95 % IZ [1,25–1,52] $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina oziroma klortalidona ni bilo značilno pomembne razlike v umrljivosti iz vseh vzrokov (RR 0,96 95 % IZ [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Drugi podatki:

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preizkušanjih: 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 končne okvare organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

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

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. Prav tako je bilo število neželenih učinkov in resnih pomembnih neželenih učinkov (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) v skupini, ki je prejela aliskiren, večje kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Fiksna kombinacija olmesartan/amlodipin

Po peroralni uporabi fiksne kombinacije olmesartan/amlodipin doseže olmesartan največjo koncentracijo v plazmi v 1,5 do 2 urah, amlodipin pa v 6 do 8 urah. Hitrost in obseg absorpcije obeh učinkovin iz fiksne kombinacije olmesartan/amlodipin je enakovreden hitrosti in obsegu absorpcije po zaužitju obeh učinkovin v ločenih tabletah. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost olmesartana in amlodipina iz kombinacije olmesartan/amlodipin.

Medoksomilolmesartanat (učinkovina zdravila Olmita)

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. Koncentracija olmesartana v plazmi narašča približno linearno z naraščajočim 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.

Olmесartan je v veliki meri (99,7 %) vezan na beljakovine v plazmi, toda možnost za klinično pomembne interakcije zaradi izpodrivanja z beljakovin med olmesartanom in drugimi učinkovinami, ki so prav tako 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).

Biotransformacija in izločanje

Celotni plazemski očistek olmesartana je bil tipično 1,3 l/uro (CV 19 %) in je bil razmeroma počasen v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 90 l/uro). Po enem peroralnem odmerku medoksomilolmesartanata, označenega s ¹⁴C, se je od 10 do 16 % aplicirane radioaktivnosti izločilo v

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

urinu (velika večina v 24 urah po uporabi odmerka), preostanek zaznane radioaktivnosti pa se je izločil v blatu. Na podlagi 25,6-odstotne sistemske uporabnosti je mogoče izračunati, da se absorbirani olmesartan odstrani z ledvičnim (približno 40 %) in hepatobiliarnim (približno 60 %) izločanjem. Vso zaznalo 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).

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

Absorpcija in porazdelitev:

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjuje se, da je absolutna biološka razpoložljivost med 64 in 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. In vitro študije so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v krvnem obtoku vezanega na plazemske proteine.

Na absorpcijo amlodipina ne vpliva sočasno uživanje hrane.

Biotransformacija in izločanje:

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je med 35 in 50 urami, kar je v skladu z 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.

Medoksomilolmesartanat in amlodipin (učinkovini zdravila Olmita)

Posebne populacije

Pediatrična populacija (starost pod 18 let):

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike ni.

Starejši (65 let in več):

AUC olmesartana v stanju dinamičnega ravnovesja je pri starejših hipertenzivnih bolnikih (starih 65–75 let) za približno 35 % večja kot v mlajši starostni skupini, pri še starejših hipertenzivnih bolnikih (≥ 75 let) 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 obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina; posledica je povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa ozločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila takšna, kot je bilo pričakovano za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

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

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).

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.

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 za približno 65 % večja kot pri ujemajočih se zdravih kontrolnih osebah. Povprečne vrednosti C_{max} olmesartana so pri zdravih preiskovancih in preiskovancih z okvaro jeter podobne. Medoksomilolmesartanata niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Na voljo so zelo omejeni klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je očistek amlodipina zmanjšan in razpolovni čas podaljšan, zato je njegova AUC za 40 do 60 % večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi nekliničnega profila toksičnih učinkov obeh učinkovin ni pričakovati toksičnih učinkov kombinacije, ker ima vsaka od njiju drug tarčni organ delovanja: medoksomilolmesartanat ledvice in amlodipin srce.

V 3-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov kombinacije medoksomilolmesartanata in amlodipina pri podganah so opazili naslednje spremembe: zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic in spremembe na ledvicah (oboje bi lahko bilo posledica medoksomilolmesartanata); spremembe v črevesu (razširitev svetline in difuzna zadebelitev sluznice ileuma in kolona), nadledvičnih žlezah (hipertrofija glomerularnih celic skorje in vakuolizacija fascikularnih celic skorje) ter hipertrofijo izvodil mlečnih žlez (to troje bi lahko bilo posledica amlodipina). Te spremembe niso povečale nobenega predhodno opisanega in obstoječega toksičnega učinka ene ali druge učinkovine in tudi niso izzvale nobenih novih toksičnih učinkov. Sinergističnih toksičnih učinkov niso opazili.

Medoksomilolmesartanat (učinkovina zdravila Olmita)

V študijah kronične toksičnosti pri podganah in psih je medoksomilolmesartanat pokazal podobne učinke kot drugi antagonisti receptorjev AT1 in zaviralci ACE: zvišanje sečnine (BUN) in kreatinina v krvi, zmanjšanje teže srca, zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), histološke znake okvare ledvic (regeneracijske lezije ledvičnega epitela, zadebelitev bazalne membrane, razširitev tubulov). Ti neželeni učinki, ki jih povzroči farmakološko delovanje medoksomilolmesartanata, so se pojavili tudi v predkliničnih preizkušanjih drugih antagonistov receptorjev AT1 in zaviralcev ACE; zmanjšati jih je mogoče s sočasno peroralno uporabo natrijevega klorida. Pri obeh živalskih vrstah so opazili povečano aktivnost renina v plazmi ter hipertrofijo/hiperplazijo jukstaglomerularnih ledvičnih celic. Zdi se, da te spremembe, ki so značilen učinek zaviralcev ACE in drugih antagonistov receptorjev AT1, niso klinično pomembne.

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

Tako kot za druge antagoniste receptorjev AT1 so tudi za medoksomilolmesartanat ugotovili, da v celičnih kulturah *in vitro* poveča incidenco prelomov kromosomov. V več študijah *in vivo*, v katerih so medoksomilolmesartanat uporabljali v zelo velikih peroralnih odmerkih do 2.000 mg/kg, niso opazili pomembnih učinkov. Celokupni podatki obsežnega programa testiranja genotoksičnosti kažejo, da so genotoksični učinki med klinično uporabo olmesartana zelo malo verjetni.

Medoksomilolmesartanat ni bil kancerogen niti v 2-letni študiji na podganah niti v dveh 6-mesečnih študijah kancerogenosti na transgenskih miših.

V študijah razmnoževanja na podganah medoksomilolmesartanat ni vplival na plodnost in ni pokazal znakov teratogenega delovanja. Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II se je po izpostavljenosti medoksomilolmesartanatu zmanjšalo preživetje potomstva, po izpostavljenosti samic-mater med pozno brejostjo in dojenjem pa so opazili razširitev ledvičnih mehov. Tako kot druga antihipertenzivna zdravila se je tudi medoksomilolmesartanat izkazal za bolj toksičnega za breje samice kunca kot za breje podgane, ni pa bilo znakov fetotoksičnega vpliva.

Amlodipin (učinkovina zdravila Olmita)

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi 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 (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost:

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

silicizirana mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E470b)

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

Filmska obloga 20 mg/5 mg filmsko obloženih tablet

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

Filmska obloga 40 mg/5 mg filmsko obloženih tablet

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga 40 mg/10 mg filmsko obloženih tablet

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

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 svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 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

PI Text069307 1	- Updated:	Page 22 of 23
-----------------	------------	---------------

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

ZDRAVILOM

H/17/02393/001-039

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 9. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 3. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 1. 2024