

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Olimestra, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Co-Olimestra, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Co-Olimestra, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*olmesartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Co-Olimestra, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*olmesartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

20 mg + 12,5 mg: białe do prawie białych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z nadrukowanym oznaczeniem C1 po jednej stronie tabletki; średnica tabletki: 9 mm

20 mg + 25 mg: białe do prawie białych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z nadrukowanym oznaczeniem C2 po jednej stronie tabletki; wymiary tabletki: 12 mm x 6 mm

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt złożony Co-Olimestra o mocy 20 mg + 12,5 mg/20 mg + 25 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produktu leczniczego Co-Olimestra nie należy stosować w leczeniu początkowym, należy go podawać pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg. Produkt leczniczy Co-Olimestra należy przyjmować raz na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W uzasadnionym klinicznie przypadku, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg na stosowanie produktu złożonego, biorąc pod uwagę fakt, że maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe olmesartanu medoksomilu występuje po około

8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1). Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Produkt leczniczy Co-Olimestra o mocy 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu może być podawany pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg.

Produkt leczniczy Co-Olimestra o mocy 20 mg olmesartanu medoksomilu + 25 mg hydrochlorotiazydu może być podawany pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest taka sama dawka produktu złożonego jak u pacjentów dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Podczas stosowania produktu leczniczego Co-Olimestra u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min), zalecana jest okresowa kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Co-Olimestra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Co-Olimestra należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe. Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Produktu Co-Olimestra nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 5.2), cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Co-Olimestra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć popijając dostateczną ilością płynu, np. jedną szklanką wody. Tabletki nie należy żuć. Należy przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Olimestra z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu, w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem sodu, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Należy wyrównać te zaburzenia przed podaniem produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd.

Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie mięśni naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie lekami wpływającymi na ten układ, wiąże się z ostrym niedociśnieniem tętniczym, azotemią, oligurią lub, rzadko, ostrą niewydolnością nerek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia oraz niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy leczeni są lekiem wpływającym na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Niewydolność nerek i przeszczepienie nerki

Nie wolno stosować produktu leczniczego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$) (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$). U tych pacjentów produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. W przypadku widocznego nasilania się zaburzeń czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Stosowanie produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkty 4.3, 5.2).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego też u tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd.

Wpływ na metabolizm i czynność wewnątrzwydzielniczą

Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5). W czasie leczenia tiazydami utajona cukrzyca może przejść w cukrzycę jawną.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi.

U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

Zaburzenia elektrolitowe

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

Tiazidy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej). Objawy ostrzegające o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

Największe ryzyko hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu Co-Olimestra na receptory angiotensyny II (AT₁), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Co-Olimestra (patrz punkt 4.5).

Brak dowodów na to, że olmesartan medoksomil może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest przeważnie niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być ukryta nadczynność przytarczyc. Przed wykonaniem badania czynności przytarczyc należy odstawić tiazidy.

Wykazano, że tiazidy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemi.

W czasie upałów u pacjentów ze skłonnością do obrzęków może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

Lit

Podobnie jak w przypadku innych leków stanowiących skojarzenie antagonisty receptora angiotensyny II i tiazidu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd oraz litu (patrz punkt 4.5).

Enteropatia typu celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków jelitowych u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem, odnośnie których nie stwierdzono innej etiologii, należy natychmiast odstawić olmesartan i nie należy stosować go ponownie. Jeśli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia od przerwania leczenia, należy rozważyć konsultację z lekarzem specjalistą (np. gastroenterologiem).

Różnice rasowe

Tak jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, olmesartan medoksomil może wykazywać słabsze działanie hipotensyjne u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania mniejszej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Test antydopingowy

Hydrochlorotiazyd zawarty w produkcie może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRAs podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to konieczne, zastosować inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami ukrwienia mózgu o podłożu miażdżycowym, istnieje ryzyko zawału mięśnia sercowego lub udaru, jeśli wystąpi nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się tocznia rumieniowatego układowego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak:

czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Co-Olimestra i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Leczenie w pierwszej kolejności polega na przerwaniu stosowania leku, tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazidu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów receptora angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy toksyczności litu. Klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów i w związku z tym ryzyko toksyczności litu może się dodatkowo zwiększyć. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności Baklofen

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę), inhibitory COX-2 i niewybiorcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksyzgenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego takie skojarzenie należy podawać ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć ocenę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć Amifostyna

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Alkohol, barbiturany, środki narkotyczne lub leki przeciwdepresyjne Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Możliwe interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna uważa się, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, mogących powodować hiperkaliemię (np. heparyna, inhibitory ACE) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania leków, które wpływają na stężenie potasu w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd, należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Kolesewelam - substancja wiążąca kwasy żółciowe

Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodoru, który wiąże kwasy żółciowe, zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe i największe stężenie olmesartanu w osoczu oraz skraca okres półtrwania ($t_{1/2}$) olmesartanu. Podanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru zmniejsza interakcje obu leków. Należy rozważyć podawanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 5.2).

Dodatkowe informacje

Obserwowano umiarkowane zmniejszenie dostępności biologicznej olmesartanu po podaniu leków o działaniu zobojętniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy).

Olmesartan medoksomil nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny, ani na farmakokinetykę digoksyny.

Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu z prawastatyną u zdrowych osób nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnego z leków.

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie hamującego wpływu na enzymy cytochromu P450 u ludzi: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczurów. Z tego powodu nie należy oczekiwać żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

Możliwe interakcje dotyczące hydrochlorotiazidu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

Utrata potasu powodowana przez hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4) może zostać nasiloną przez jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych prowadzących do utraty potasu i hipokaliemii (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu, leki przeczyszczające, glikokortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G lub pochodne kwasu salicylowego). W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Sole wapnia

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do zwiększenia stężenia wapnia w surowicy ze względu na jego zmniejszone wydalanie. Jeżeli istnieje konieczność stosowania suplementacji wapnia, należy kontrolować jego stężenie w surowicy i odpowiednio do wyniku modyfikować dawkę wapnia.

Żywiec - kolestyramina i kolestypol

W obecności żywic jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana działaniem leku tiazydowego może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu we krwi i wykonywanie badanie EKG podczas podawania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu we krwi (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwartmyczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*: -

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- niektóre leki przeciwpowietrzne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *iv*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina *iv*).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Leki o działaniu przeciwcholinergicznym (np. atropina, biperyden)

Zwiększenie dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych przez zwolnienie motoryki jelit oraz szybkości opróżniania żołądka.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczna może okazać się modyfikacja dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Metformina

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazynu.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazidy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazynu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Amantadyna Tiazidy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

Leki o działaniu cytotoksycznym (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Salicylany

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów, hydrochlorotiazyd może nasilać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Metylodopa

Opisywano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej po jednoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazynu i metylodopy.

Cyklosporyna

Jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Tetracykliny

Jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazydów zwiększa ryzyko zwiększenia stężenia mocznika w osoczu spowodowanego przez tetracykliny. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz punkt 4.3)

Ze względu na wpływ poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Olmesartan medoksomil

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka odnośnie AIIRAs, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRAs i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3.).

Jeśli narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki u płodu.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi oraz może powodować u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

Karmienie piersią

Olmesartan medoksomil

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Co-Olimestra podczas karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania i zaleca się podawanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyl

Hydrochlorotiazyl w małych ilościach przenika do mleka kobiet. Tiazylidy stosowane w dużych dawkach, powodujących intensywną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Olimestra podczas karmienia piersią. Jeśli produkt leczniczy Co-Olimestra stosowany jest podczas karmienia piersią, należy podawać możliwie najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Co-Olimestra może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub zmęczenie, co może zaburzać zdolność reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd należą bóle głowy (2,9%), zawroty głowy (1,9%) i zmęczenie (1,0%).

Hydrochlorotiazyd może powodować lub nasilać zmniejszenie objętości krwi, co z kolei może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych z udziałem 1155 pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd w dawkach 20 + 12,5 mg lub 20 + 25 mg oraz 466 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 21 miesięcy, całkowita częstość działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego olmesartanem medoksomilem i hydrochlorotiazylem była zbliżona do częstości obserwowanej dla placebo. Częstość przerywania terapii z powodu działań niepożądanych była podobna dla produktu zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd 20 + 12,5 mg - 20 + 25 mg (2%) oraz placebo (3%). Częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd względem placebo wydawała się nie mieć związku z wiekiem (<65 lat względem ≥65 lat), płcią i rasą, chociaż częstość występowania zawrotów głowy była nieco większa u pacjentów w wieku ≥75 lat.

Ponadto bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomilu + hydrochlorotiazyd w dużej dawce, badano podczas badań klinicznych z udziałem 3709 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem w dawkach 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg.

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu (badania bezpieczeństwa produktu i indywidualne zgłoszenia), dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem. Ponadto, przedstawiono działania niepożądane poszczególnych substancji czynnych: olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu, na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyd

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie ślinianek			Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹			Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość aplastyczna			Rzadko
	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna			Rzadko
	Leukopenia			Rzadko
	Neutropenia/ Agranulocytoza			Rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne		Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt			Niezbyt często
	Cukromocz			Często
	Hiperkalcemia			Często
	Hipercholesterolemia	Niezbyt często		Bardzo często
	Hiperglikemia			Często
	Hiperkaliemia		Rzadko	
	Hipertriglicydemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hiperurykemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hipochloremia			Często
	Zasadowica hipochloremiczna			Bardzo rzadko
	Hipokaliemia			Często
	Hipomagnezemia			Często
	Hiponatremia			Często
Hiperamylazemia			Często	
Zaburzenia psychiczne	Apatia			Rzadko
	Depresja			Rzadko
	Niepokój ruchowy			Rzadko
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Dezorientacja			Często
	Drgawki			Rzadko
	Zaburzenia świadomości (np. utrata przytomności)	Rzadko		
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/ uczucie oszołomienia	Często	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często	Rzadko

	Utrata apetytu			Niezbyt często
	Parestezja			Rzadko
	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często		
	Senność	Niezbyt często		
	Omdlenie	Niezbyt często		
Zaburzenia oka	Zmniejszenie wydzielania łez			Rzadko
	Przemijające niewyraźne widzenie			Rzadko
	Nasilenie istniejącej krótkowzroczności			Niezbyt często
	Widzenie na żółto			Rzadko
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta			Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa		Niezbyt często	
	Zaburzenia rytmu serca			Rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość			Rzadko
	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)			Rzadko
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		Niezbyt często
	Zakrzepica			Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	
	Duszność			Rzadko
	Śródmiąższowe zapalenie płuc			Rzadko
	Zapalenie gardła		Często	
	Obrzęk płuc			Rzadko
	Niewydolność oddechowa			Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej nosa		Często	
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)			Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	Często
	Zaparcie			Często

	Biegunka	Niezbyt często	Często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	
	Podrażnienie błony śluzowej żołądka			Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit		Często	
	Wzdęcie			Często
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie trzustki			Rzadko
	Niedrożność porażenna jelit			Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego			Rzadko
	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)			Rzadko
	Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym ²		Częstość nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Skórne reakcje anafilaktyczne			Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	
	Reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno			Rzadko
	Wyprysk	Niezbyt często		
	Rumień			Niezbyt często
	Wykwit		Niezbyt często	
	Reakcje nadwrażliwości na światło			Niezbyt często
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórno			Rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			Rzadko
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często		
	Zapalenie stawów		Często	
	Ból pleców	Niezbyt często	Często	
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	
	Oslabienie mięśni			Rzadko

	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Ból kończyn	Niezbyt często		
	Niedowład			Rzadko
	Ból kości		Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Rzadko	
	Krwimocz	Niezbyt często	Często	
	Sródmiąższowe zapalenie nerek			Rzadko
	Niewydolność nerek		Rzadko	
	Zaburzenia czynności nerek			Rzadko
	Zakażenia dróg moczowych		Często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często		Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Niezbyt często	
	Bóle w klatce piersiowej	Często	Często	
	Obrzęk twarzy		Niezbyt często	
	Zmęczenie	Często	Często	
	Gorączka			Rzadko
	Objawy grypopodobne		Często	
	Letarg		Rzadko	
	Złe samopoczucie	Rzadko	Niezbyt często	
	Ból		Często	
	Obrzęk obwodowy	Często	Często	
	Oslabienie	Niezbyt często		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia wapnia we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko	Często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		Często	
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie wartości hematokrytu	Rzadko		
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia lipidów we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		

Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Często	Często
Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Rzadko		
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko		
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy we krwi	Niezbyt często		
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	

¹ Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

² Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

Podczas stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II zgłaszano występowanie pojedynczych przypadków rabdomiolizy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dokładnych danych dotyczących skutków oraz leczenia przedawkowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd. Należy monitorować stan pacjenta oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów. Do sugerowanych metod postępowania należy indukowanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego może być użyteczne w leczeniu przedawkowania. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

Najbardziej prawdopodobne skutki przedawkowania olmesartanu medoksomilu to niedociśnienie i tachykardia; może również wystąpić bradykardia. Przedawkowanie hydrochlorotiazylu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania to nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilenie zaburzeń rytmu serca związanych z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwartmicyznych. Nie ustalono, czy istnieje możliwość usuwania olmesartanu i hydrochlorotiazylu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA08

Mechanizm działania/ Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Co-Olimestra jest produktem złożonym będącym skojarzeniem antagonisty receptora angiotensyny II - olmesartanu medoksomilu oraz tiazydowego leku moczopędnego - hydrochlorotiazydu. Skojarzenie tych substancji czynnych wywiera addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każda z substancji czynnych z osobna.

Produkt leczniczy Co-Olimestra podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny.

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczynioruchowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron, odgrywającym istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Skutki działania angiotensyny II obejmują skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wydzielania i uwalniania aldosteronu, pobudzenie pracy serca i wchłanianie zwrotne sodu w nerkach. Olmesartan hamuje działanie angiotensyny II (skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu) poprzez blokowanie jej wiązania z receptorem AT₁ w tkankach, w tym w mięśniach gładkich naczyń i nadnerczach. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu względem receptorów angiotensyny II (AT₁) prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza i stężenia angiotensyny I i II w osoczu oraz zmniejszenia osoczowego stężenia aldosteronu.

W nadciśnieniu tętniczym olmesartan medoksomil powoduje zależne od dawki długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia oraz nadciśnienia „z odbicia” po nagłym zaprzestaniu leczenia.

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Podawanie olmesartanu medoksomilu raz na dobę prowadziło do podobnego obniżenia ciśnienia tętniczego, jak podawanie tej samej całkowitej dawki w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Podczas ciągłego leczenia maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego i występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie tętnicze zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

Przeprowadzono badanie ROADMAP (ang. *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) z udziałem 4447 pacjentów z cukrzycą typu 2, z normo-albuminurią i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, aby ocenić czy leczenie olmesartanem może opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii. W trakcie trwającej średnio 3,2 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych (z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II).

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka odnośnie czasu wystąpienia mikroalbuminurii, na korzyść olmesartanu. Po uwzględnieniu

różnic w odniesieniu do ciśnienia tętniczego zmniejszenie tego ryzyka nie było już statystycznie istotne. U 8,2% (178 z 2160) pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan i 9,8% (210 z 2139) pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiła mikroalbuminuria.

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 96 pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej olmesartan i u 94 pacjentów (4,2%) z grupy otrzymującej placebo. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była większa dla olmesartanu w porównaniu do placebo (15 pacjentów [0,7%] wobec 3 pacjentów [0,1%]) pomimo podobnej częstości występowania udaru niezakończonego zgonem (14 pacjentów [0,6%] wobec 8 pacjentów [0,4%]), zawału serca niezakończonego zgonem (17 pacjentów [0,8%] wobec 26 pacjentów [1,2%]) i zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (11 pacjentów [0,5%] wobec 12 pacjentów [0,5%]). Śmiertelność ogólna była ilościowo większa dla olmesartanu (26 pacjentów [1,2%] wobec 15 pacjentów [0,7%]), co wiązało się głównie z większą liczbą zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W randomizowanym badaniu ORIENT (ang. *Olmесartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) przeprowadzonym w Japonii i Chinach, z udziałem 577 pacjentów z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią, oceniano wpływ olmesartanu na nerkowe i sercowonaczyniowe punkty końcowe. W trakcie trwającej średnio 3,1 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (czas do pierwszego podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowej niewydolności nerek, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wystąpił u 116 pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan (41,1%) i u 129 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (45,4%), (HR 0,97 [95% CI 0,75–1,24]; $p = 0,791$). Drugorzędowy złożony sercowo-naczyniowy punkt końcowy wystąpił u 40 pacjentów otrzymujących olmesartan (14,2%) i u 53 pacjentów otrzymujących placebo (18,7%). Obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u 10 (3,5%) pacjentów leczonych olmesartanem wobec 3 (1,1%) pacjentów otrzymujących placebo, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, odpowiednio u 19 (6,7%) wobec 20 (7,0%) pacjentów, udar niezakończony zgonem u 8 (2,8%) wobec 11 (3,9%) pacjentów oraz zawał serca niezakończony zgonem u 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%) pacjentów.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm hipotensyjnego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, zwiększenia aktywności reniny w osoczu i zwiększenia wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji powoduje zwiększoną utratę potasu i wodorowęglanów z moczem i zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. W oddziaływaniu renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego łączne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II prowadzi do odwrócenia utraty potasu związanej z tiazydowymi lekami moczopędnymi. W przypadku hydrochlorotiazydu początek działania moczopędnego występuje po około 2 godzinach od podania leku, maksymalny efekt po około 4 godzinach, natomiast jego działanie utrzymuje się przez około 612 godzin.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długoterminowa monoterapia hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd powoduje addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego, które nasila się wraz ze zwiększeniem dawki każdej z substancji czynnych.

W analizie zbiorczej badań kontrolowanych placebo wykazano, że podawanie olmesartanu medoksomilu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg powoduje średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, mierzonego podczas najmniejszego stężenia substancji czynnych w osoczu (skorygowane względem placebo) odpowiednio o 12/7 mmHg i 16/9 mmHg.

Wiek i płeć nie miały klinicznie znaczącego wpływu na reakcję na leczenie skojarzone olmesartanem medoksomilem i hydrochlorotiazydem.

Podawanie hydrochlorotiazydu w dawkach 12,5 mg i 25 mg pacjentom z niewystarczająco kontrolowanym ciśnieniem tętniczym podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg spowodowało dodatkowe zmniejszenie w ciągu 24 godzin ciśnienia skurczowego/rozkurczowego mierzonego ambulatoryjnie odpowiednio o 7/5 mmHg i 12/7 mmHg, w porównaniu z wartościami wyjściowymi uzyskanymi podczas stosowania tylko olmesartanu medoksomilu. Dodatkowe średnie obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, mierzonego podczas najmniejszego stężenia substancji czynnych w osoczu, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, mierzone metodami konwencjonalnymi, wynosiło odpowiednio 11/10 mmHg i 16/11 mmHg.

Skuteczność leczenia skojarzonego olmesartanem medoksomilem i hydrochlorotiazydem utrzymywała się podczas długotrwałego leczenia (przez rok). Zaprzeszanie stosowania olmesartanu medoksomilu (z hydrochlorotiazydem lub bez), nie powodowało wystąpienia nadciśnienia „z odbicia”.

Wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży

stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Olmesartan medoksomil

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Ulega szybkiemu przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, olmesartanu, pod wpływem działania esteraz w błonie śluzowej jelita oraz w krwi żyły wrotnej w czasie absorpcji z przewodu pokarmowego. Nie wykryto samego olmesartanu medoksomilu bądź też łańcuchów bocznych cząsteczki medoksomilu w osoczu krwi ani w wydalinach organizmu. Średnia bezwzględna biodostępność olmesartanu podanego w postaci tabletek wynosiła 25,6%.

Średnie maksymalne osoczowe stężenie (C_{max}) olmesartanu osiągnane jest w ciągu około 2 godzin po podaniu doustnej dawki olmesartanu medoksomilu. Osoczowe stężenie olmesartanu zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększeniem pojedynczej dawki doustnej - aż do dawki około 80 mg.

Pokarm wywiera minimalny wpływ na dostępność biologiczną olmesartanu i z tego powodu olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic zależnych od płci w farmakokinetyce olmesartanu.

Olmesartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99,7%), natomiast niewielka jest możliwość klinicznie znaczących interakcji podstawiania wiązań białkowych między olmesartanem, a innymi jednocześnie podawanymi substancjami czynnymi tworzącymi silne wiązania z białkami (co potwierdzono brakiem klinicznie istotnej interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Stopień wiązania olmesartanu z komórkami krwi nie ma znaczenia. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dawki dożyłnej jest mała (16-29 l).

Hydrochlorotiazyd

Po doustnym podaniu olmesartanu medoksomilu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazylu w osoczu wynosi 1,5 do 2 godzin od podania dawki leku. Hydrochlorotiazyd w 68% wiąże się z białkami osocza krwi, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Olmesartan medoksomil

Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zwykle 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo mały w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu, znakowanego węglem ^{14}C , 10-16% podanej radioaktywności wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę radioaktywności wykrywano w kale. Na podstawie układowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i poprzez wydalanie wątrobowo-żółciowe (około 60%). Cała wykryta radioaktywność pochodziła z olmesartanu. Nie

wykryto żadnego innego istotnego metabolitu. Krążenie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, stosowanie tego leku u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Po wielokrotnym doustnym podaniu okres półtrwania w końcowej eliminacji olmesartanu wahał się od 10 do 15 godzin. Stan stacjonarny osiągnięty był po podaniu pierwszych kilku dawek, a po 14 dniach ciągłego podawania leku nie obserwowano dalszej kumulacji. Klirens nerkowy leku wynosił około 0,5-0,7 l/h i był niezależny od dawki.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie człowieka i jest wydalany niemalże całkowicie z moczem jako niezmienną substancję czynną. Około 60% dawki podanej doustnie ulega eliminacji w postaci niezmiennionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji hydrochlorotiazylu wynosi 10-15 godzin.

Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu

Dostępność ogólnoustrojowa hydrochlorotiazylu ulega zmniejszeniu o około 20%, jeśli podawany jest jednocześnie z olmesartanem medoksomilem, jednakże to umiarkowane zmniejszenie nie ma znaczenia klinicznego. Kinetyka olmesartanu nie ulega zmianie podczas stosowania jednocześnie z hydrochlorotiazylem.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

U pacjentów z nadciśnieniem, pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie stacjonarnym zwiększa się o około 35% u osób w podeszłym wieku (wiek 65-75 lat) oraz o ok. 44% u osób w bardzo podeszłym wieku (wiek ≥ 75 lat), w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 4.2).

Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazylu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie stacjonarnym zwiększa się odpowiednio o 62%, 82% i 179% w łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach czynności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2, 4.4).

Okres półtrwania hydrochlorotiazylu ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki wartości AUC dla olmesartanu były o 6% i 65% większe u pacjentów z odpowiednio łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła 0,26%, 0,34% i 0,41%, odpowiednio u zdrowych osób, pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Po wielokrotnym, doustnym podaniu dawek pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC dla olmesartanu była o około 65% większa niż u odpowiednio dobranych zdrowych ochotników. Średnie wartości C_{max} były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych ochotników. Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają w znaczącym stopniu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

Interakcje lekowe

Kolesewelam - substancja wiążąca kwasy żółciowe

Jednoczesne podanie olmesartanu medoksomilu w dawce 40 mg oraz kolesewelamu chlorowodoru w dawce 3750 mg zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie o 28% C_{max} oraz o 39% AUC olmesartanu. W przypadku podania olmesartanu medoksomilu 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru obserwowano słabsze działanie, tj. zmniejszenie C_{max} i AUC odpowiednio o 4% i 15%. Okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu został skrócony o 50 - 52% niezależnie czy był podany jednocześnie, czy 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie toksyczności skojarzenia olmesartanu medoksomilu oraz hydrochlorotiazydu prowadzono na szczurach i psach, którym wielokrotnie, doustnie podawano dawkę leku przez okres do 6 miesięcy.

Podobnie jak w przypadku poszczególnych substancji oraz innych leków z tej grupy, głównym narządem docelowym działania toksycznego produktu złożonego były nerki. Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd indukuje zmiany czynnościowe w nerkach (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy). Duże dawki powodowały zmiany degeneracyjne i regeneracyjne w nerkach u szczurów i psów, prawdopodobnie w wyniku zmiany hemodynamiki (zmniejszenie perfuzji nerkowej będące rezultatem niedociśnienia, z niedotlenieniem cewek i degeneracją komórek cewek). Ponadto produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina i hematokryt) oraz zmniejszenie masy serca u szczurów.

Działania te obserwowano również dla innych antagonistów receptora AT_1 oraz dla inhibitorów ACE. Wydaje się, że są one indukowane przez aktywność farmakologiczną dużych dawek olmesartanu medoksomilu oraz nie mają odniesienia u ludzi podczas stosowania zalecanych dawek terapeutycznych.

Badania genotoksyczności produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd oraz pojedynczych substancji czynnych leku nie wykazały jakichkolwiek dowodów na istnienie znaczącej klinicznie genotoksyczności.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd, ponieważ nie stwierdzono dowodów na istnienie działania rakotwórczego poszczególnych substancji czynnych leku podczas stosowania klinicznego.

Nie wykazano dowodów na teratogenne działanie u myszy i szczurów otrzymujących produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd. Zgodnie z przewidywaniem dla tej grupy leków, obserwowano toksyczny wpływ na płody u szczurów, przejawiający się znacznym zmniejszeniem masy płodu, jeśli samicom podczas ciąży podawano olmesartan medoksomil w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem (patrz punkty 4.3, 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian (E 470b)

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E 171) Talk
(E 553b)

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 mg + 12,5 mg: pozwolenie nr 20635

20 mg + 25 mg: pozwolenie nr 20634

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.06.2022