

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Olimestra, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Co-Olimestra, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Co-Olimestra, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu (*olmesartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Co-Olimestra, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu (*olmesartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

40 mg + 12,5 mg: białe do prawie białych, okrągłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z nadrukowanym oznaczeniem C3 po jednej stronie tabletki; średnica tabletki: 12 mm.

40 mg + 25 mg: białe do prawie białych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach; wymiary tabletki: 15 mm x 8 mm. Linia podziału na tabletkce ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt złożony Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### **Dorośli**

Zalecana dawka produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg to jedna tabletki na dobę.

Produkt leczniczy Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg.

Produkt leczniczy Co-Olimestra o mocy 40 mg + 25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu złożonego Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg.

Dla wygody, u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach można zmienić leczenie na stosowanie produktu złożonego Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg, zawierającego takie same dawki substancji czynnych.

Produkt leczniczy Co-Olimestra może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **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. Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Produkt leczniczy Co-Olimestra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) to 20 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, z powodu ograniczonego doświadczenia ze stosowaniem większych dawek w tej grupie pacjentów. Zaleca się wówczas również okresowe kontrole.

Stosowanie produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest zatem przeciwwskazane we wszystkich stopniach zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.2).

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Produkt leczniczy Co-Olimestra należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 5.2).

Należy monitorować ciśnienie tętnicze i czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe. 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. Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest zatem przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 5.2), jak również u pacjentów z 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).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

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.

##### Zaburzenia czynności nerek i przeszczepienie nerki

Stosowanie produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$ ).

Maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $30\text{-}60 \text{ ml/min}$ ) to  $20 \text{ mg}$  olmesartanu medoksomilu raz na dobę. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania olmesartanu medoksomilu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem w dawce  $20 \text{ mg} + 12,5 \text{ mg}$  i  $20 \text{ mg} + 25 \text{ mg}$ . 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.

Stosowanie produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy  $40 \text{ mg} + 12,5 \text{ mg}$  lub  $40 \text{ mg} + 25 \text{ mg}$  jest zatem przeciwwskazane we wszystkich stopniach zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

### Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu to 20 mg. 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. Stosowanie produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest zatem przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkty 4.3, 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

### 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 przeciw cukrzycowych (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 (AT<sub>1</sub>), 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.

Tiazydy 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 tiazydy.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

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 (NMCS, 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 NMCS 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 narażenia 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 NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylu. 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. Hydrochlorotiazylu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazylu 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 nagłe 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 hydrochlorotiazydu

### 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 cyklooksigenazę 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 i 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 hydrochlorotiazyd

#### *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 żywiec jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazyd 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 badania 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 przeciwaritmiczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórymi lekami przeciwaritmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwaritmiczne 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 hydrochlorotiazidu.

### *Beta-adrenolityki i diazoksyd*

Tiazydy 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 tiazydu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

*Amantadyna* Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

### *Leki o działaniu cytotoksycznym (np. cyklofosfamid, metotreksat)*

Tiazydy 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 metyldopy.

### *Cyklosporyna*

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

### *Tetracykliny*

Jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazydów powoduje 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 AIIRA 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 AIIRA 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 hydrochlorotiazynu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazynu, 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.

Hydrochlorotiazyd 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.

Hydrochlorotiazyd 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.

##### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach przenika do mleka kobiet. Tiazidy 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).

Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg oceniano podczas badań klinicznych z udziałem 3709 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

Inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w mniejszej dawce: 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg mogą również wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Co-Olimestra o mocy 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 hydrochlorotiazidu, na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  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 hydrochlorotiazynu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyn
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) <sup>1</sup>			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/uczuć 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
	Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną)			Rzadko
	Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym <sup>2</sup>		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-szkieletowej 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	
	Śródmiąższowe 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	

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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 hydrochlorotiazydu 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 przeciwyrtmicznych.

Nie ustalono, czy istnieje możliwość usuwania olmesartanu i hydrochlorotiazydu 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 AT<sub>1</sub>), 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 AT<sub>1</sub> 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 (AT<sub>1</sub>) 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 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 pierwszorzędowego 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 hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl 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 hydrochlorotiazylem 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.

Podawanie hydrochlorotiazylu 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. Dodatkowo 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 hydrochlorotiazylem utrzymywała się podczas długotrwałego leczenia (przez rok). Zaprzeszczenie stosowania olmesartanu medoksomilu (z hydrochlorotiazylem lub bez) nie powodowało wystąpienia nadciśnienia „z odbicia”.

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg badano w 3 badaniach klinicznych z udziałem 1482 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność leczenia skojarzonego olmesartanem medoksomilem z hydrochlorotiazylem w porównaniu z monoterapią olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego, pierwszorzędowym parametrem skuteczności było średnie zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej. Po 8 tygodniach leczenia ciśnienie skurczowe/rozkurczowe zmniejszyło się o 31,9/18,9 mmHg w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, w porównaniu do 26,5/15,8 mmHg w grupie pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil w monoterapii ( $p < 0,0001$ ).

W podwójnie zaślepionej, niekontrolowanej fazie drugiej tego badania, zwiększanie dawki u pacjentów nie reagujących na monoterapię olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg, polegające na zastosowaniu produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 40 mg + 12,5 mg, jak również na zmianie produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 40 mg + 12,5 mg na produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 40 mg + 25 mg powodowało dalsze znaczące obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, co potwierdziło, że zwiększanie dawki ma kliniczne znaczenie w poprawie kontroli ciśnienia tętniczego.

W drugim, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo oceniano skuteczność dodania hydrochlorotiazylu w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie było odpowiednio kontrolowane po 8 tygodniach monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg. Pacjenci albo kontynuowali leczenie olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg albo otrzymywali dodatkowo hydrochlorotiazyl w dawce 12,5 mg lub 25 mg przez kolejne 8 tygodni. Czwarta grupa wybrana losowo przyjmowała produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl w dawce 20 mg + 12,5 mg.

Dodanie hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dalsze obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o odpowiednio 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) i 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) w porównaniu do monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg.

Porównanie pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 20 mg + 12,5 mg z pacjentami otrzymującymi produkt złożony w dawce 40 mg + 12,5 mg wykazało statystycznie znaczącą różnicę w obniżeniu ciśnienia skurczowego o 2,6 mmHg na korzyść większej dawki produktu złożonego ( $p = 0,0255$ ), podczas gdy różnica w obniżeniu ciśnienia rozkurczowego wynosiła 0,9 mmHg. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM) oparte na średnich zmianach ciśnienia skurczowego/rozkurczowego w ciągu w 24 godzin (w czasie dnia i nocy) potwierdziły wyniki konwencjonalnych pomiarów ciśnienia.

W innym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu porównywano skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 20 mg + 25 mg z leczeniem produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 25 mg, pacjentów, u których po 8 tygodniach leczenia olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

Po 8 tygodniach leczenia skojarzonego ciśnienie skurczowe/rozkurczowe znacząco się obniżyło w odniesieniu do wartości początkowych o 17,1/10,5 mmHg w grupie przyjmującej produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 20 mg + 25 mg i o 17,4/11,2 mmHg w grupie przyjmującej produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 25 mg. Różnica między dwiema leczonymi grupami nie była statystycznie istotna podczas stosowania konwencjonalnego pomiaru ciśnienia tętniczego, co można wyjaśnić na podstawie znanej, nie zwiększającej się reakcji na dawkę antagonistów receptora angiotensyny II, takich jak olmesartan medoksomil.

Jednakże zaobserwowano w ciągu 24-godzinnego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (w czasie dnia i nocy) klinicznie istotną i statystycznie znaczącą różnicę w obniżeniu zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego na korzyść produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 40 mg + 25 mg w porównaniu do produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w dawce 20 mg + 25 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd jest porównywalne niezależne od wieku, płci lub stanu diabetologicznego.

#### 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 172 462 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 ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\ 000$  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 osiągnięte 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 dożylniej jest mała (16-29 l).

### Hydrochlorotiazyd

Po doustnym podaniu olmesartanu medoksomilu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazydu 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 <sup>14</sup>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 niezmieniona substancja czynna. Około 60% dawki podanej doustnie ulega eliminacji w postaci niezmienionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji hydrochlorotiazydu wynosi 10-15 godzin.

### *Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu*

Dostępność ogólnoustrojowa hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydem.

## 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  $\geq 75$  lat), w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 4.2).

Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazydu 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, 4.3, 4.4).

Maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) to 20 mg raz na dobę.

Stosowanie olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) jest przeciwwskazane.

Okres półtrwania hydrochlorotiazydu 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.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu to 10 mg raz na dobę. Dawka maksymalna nie może być większa niż 20 mg raz na dobę.

Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3, 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 moczniowego 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 (eryocyty, 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 olmesartanu medoksomilu, ponieważ nie stwierdzono dowodów na istnienie działania rakotwórczego olmesartanu medoksomilu 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. SZCZEGÓŁOWE 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, Slovenia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

40 mg + 12,5 mg: pozwolenie nr 20637

40 mg + 25 mg: pozwolenie nr 20636

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.03.2024