

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete  
Co-Olimestra 20 mg/25 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg olmesartanmedoksomila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

#### Co-Olimestra 20 mg/25 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg olmesartanmedoksomila i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom C1 na jednoj strani tablete; promjera 9 mm.

20 mg/25 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom C2 na jednoj strani tablete; dimenzija 12 mm x 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg fiksna kombinacija doza je indicirana za liječenje u odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo olmesartanmedoksomilom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Odrasli**

Co-Olimestra nije za primjenu kao inicijalna terapija, osim u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo s 20 mg olmesartanmedoksomila. Co-Olimestra se primjenjuje jednom dnevno, s ili bez hrane.

Kada je klinički prikladno, može se razmotriti izravna promjena od monoterapije s 20 mg olmesartanmedoksomila na fiksnu kombinaciju, uzimajući u obzir da je antihipertenzivni učinak olmesartanmedoksomila najjači oko 8 tjedana nakon započinjanja terapije (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se titracija doze zasebnih sastavnica.

20 mg olmesartanmedoksomila/12,5 mg hidroklorotiazida se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo olmesartanmedoksomilom od 20 mg.

20 mg olmesartanmedoksomila/25 mg hidroklorotiazida se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran olmesartanmedoksomilom od 20 mg i hidroklorotiazidom od 12,5 mg.

### **Starije osobe (u dobi od 65 godina ili stariji)**

U starijih se osoba preporučuje jednako doziranje kombinacije kao i u odraslih.

### **Oštećenje funkcije bubrega**

Kada se Co-Olimestra koristi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 – 60 ml/min), savjetuje se povremeno nadziranje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Co-Olimestra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

### **Oštećenje funkcije jetre**

Co-Olimestra se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4, 5.2). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se početna doza od 10 mg olmesartanmedoksomila jednom dnevno a najviša doza ne smije prijeći 20 mg jednom dnevno. Savjetuje se pažljivo nadziranje krvnog tlaka i bubrežne funkcije u bolesnika s oštećenom jetrom koji primaju diuretike i/ili druge antihipertenzive. Nema iskustva s olmesartanmedoksomilom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Co-Olimestra se stoga ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 5.2), kao ni u bolesnika s kolestazom i bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

### *Pedijatrijska populacija*

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Co-Olimestra u djece i adolescenata mladih od 18 godina. Nema raspoloživih podataka.

### Način primjene:

Tableta se treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Tableta se ne smije žvakati i mora se uzimati u isto vrijeme svakog dana.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (budući da je lijek hidroklorotiazid derivat sulfonamida).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija, hiponatremija i simptomatska hiperuricemija.

Teško oštećenje funkcije jetre, kolestaza i poremećaji bilijarne opstrukcije.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena Co-Olimestre s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Smanjenje intravaskularnog volumena

Simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatremijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivne dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja se moraju popraviti prije primjene kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida.

#### Druga stanja sa stimulacijom renin-angiotensin-aldosteronskog sustava

U bolesnika u kojih krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-

aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje drugim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega.

#### Renovaskularna hipertenzija

Povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu.

#### Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega:

Kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida ne smije se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min,  $< 60$  ml/min). Međutim, u takvih se bolesnika kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida mora primjenjivati s oprezom i preporučuje se povremeno nadziranje razina kalija u serumu te vrijednosti kreatinina i mokraćne kiseline. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s tiazidnim diureticima. Ako progresivno oštećenje funkcije bubrega postane očigledno, potrebno je pažljivo preispitati terapiju, uzimajući u obzir prekidanje terapije diureticima. Nema iskustava s primjenom kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

#### Oštećenje funkcije jetre

Trenutno nema iskustava s olmesartanmedoksomilom u bolesnika koji imaju teško oštećenje funkcije jetre. Osim toga, u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, male promjene ravnoteže tekućine i elektrolita za vrijeme terapije tiazidima mogu uzrokovati hepatičku komu. Stoga se u bolesnika s blagom do umjerenom oštećenom funkcijom jetre mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.2). Primjena kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kolestazom i bilijarnom opstrukcijom je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3, 5.2).

#### Stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika koji boluju od stenozе aortalnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

#### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se u takvih bolesnika ne preporučuje primjena kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida.

#### Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može oslabiti toleranciju na glukozu. U bolesnika sa šećernom bolešću može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnog hipoglikemika (vidjeti dio 4.5). Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima.

Povišene razine kolesterola i triglicerida su neželjeni učinci za koje je poznato da su povezani s terapijom tiazidnim diureticima.

U nekih se bolesnika koji su na terapiji tiazidima može javiti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

#### Neravnoteža elektrolita

Kao u svih bolesnika koji uzimaju diuretsku terapiju, mora se periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući

hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremijsku alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.8).

Rizik od razvoja hipokalemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

Nasuprot tomu se, zbog antagonističkog učinka kojega ima olmesartanmedoksomil iz kombinacije olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid, na receptore angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) može pojaviti hiperkalemija, posebice ako istodobno postoji oštećena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajući nadzor kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij i drugi lijekovi koji mogu povisiti razine kalija u serumu (primjerice heparin) moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s kombinacijom olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da olmesartanmedoksomil smanjuje ili sprječava hiponatremiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i najčešće ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Mora se prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratiroidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može dovesti do hipomagnezemije.

U edematoznih se bolesnika može po vrućem vremenu pojaviti dilucijska hiponatremija.

#### Litij

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže kombinaciju antagonista receptora angiotenzina II i tiazida, istodobna primjena kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida i litija se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Enteropatija nalik na sprue

U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je teški, kronični proljev sa značajnim gubitkom tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju olmesartan nekoliko mjeseci do godina nakon uvođenja lijeka, koji je vjerojatno bio uzrokovan lokaliziranom zakašnjelom reakcijom preosjetljivosti. Intestinalna biopsija bolesnika često pokazuje atrofiju resica sluznice. Ako bolesnik razvije ove simptome tijekom liječenja olmesartanom, treba isključiti druge uzroke. Potrebno je razmotriti prekid primjene olmesartanmedoksomila u slučajevima u kojima nije identificiran nijedan drugi uzrok. U slučajevima kada su simptomi nestali i enteropatija nalik na sprue je potvrđena biopsijom, liječenje olmesartanmedoksomilom ne smije se ponovo započinjati.

#### Etničke razlike

Kao svi drugi antagonisti angiotenzina II i olmesartanmedoksomil je manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zato što u crne hipertenzivne populacije prevladava stanje niske razine renina.

#### Anti-doping test

Hidroklorotiazid u sastavu lijeka može dovesti do pozitivnog analitičkog rezultata anti-doping testa.

#### Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima

receptora angiotenzina II te se mora, ako je to primjereno, započeti s zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

#### Ostalo

Pri općoj aterosklerozi, u bolesnika s ishemijskom bolešću srca ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću uvijek postoji rizik da prekomjerni pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

U bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme mogu se javiti reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid, ali su vjerojatnije u bolesnika s takvom anamnezom.

Za vrijeme primjene tiazidnih diuretika zabilježeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog eritematoznog lupusa.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo nadziranje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

#### Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Co-Olimestra i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući efuziju žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznu miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene lijeka. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje.

Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

**Moguće interakcije koje se odnose i na olmesartanmedoksomil i na hidroklorotiazid:**

##### ***Istodobna primjena koja se ne preporučuje***

###### Litij:

Pri istodobnoj primjeni litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i rijetko s antagonistima angiotenzina II, zabilježen je reverzibilni porast koncentracija litija u serumu i njegove toksičnosti. Pored toga, tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija što može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida i litija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se primjena kombinacije pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivi nadzor razine litija u serumu.

##### ***Istodobna primjena koja zahtijeva oprez***

###### Baklofen:

Može doći do pojačanog antihipertenzivnog učinka.

###### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i):

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u dozama > 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak tiazidnih diuretika i antagonista receptora angiotenzina II. U nekih bolesnika s ugroženom funkcijom bubrega (primjerice dehidrirani bolesnici ili starije osobe s ugroženom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i tvari koje inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike se mora na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju se mora nadzirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

##### ***Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir***

###### Amifostin:

Može doći do pojačanog antihipertenzivnog učinka.

###### Ostali antihipertenzivni lijekovi:

Antihipertenzivni učinak kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenzivnih lijekova.

###### Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi:

Može doći do ortostatske hipotenzije.

**Moguće interakcije koje se odnose na olmesartanmedoksomil**

##### ***Istodobna primjena koja se ne preporučuje***

###### Lijekovi koji utječu na razinu kalija:

Na temelju iskustva s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, dodatka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razine kalija u serumu (primjerice heparin, ACE inhibitori), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.4). Ako se propisuje lijek koji utječe na razine kalija zajedno s kombinacijom olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida, savjetuje se nadziranje razine kalija u plazmi.

#### Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena sekvestranta žučne kiseline kolesevelamklorida smanjuje sistemsku izloženost i vršnu koncentraciju u plazmi olmesartana i smanjuje  $t_{1/2}$ . Primjenom olmesartanmedoksomila najmanje 4 sata prije kolesevelamklorida smanjuje se učinak interakcije između lijekova. Mora se razmotriti primjena olmesartanmedoksomila najmanje 4 sata prije kolesevelamklorida (vidjeti dio 5.2).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

#### ***Dodatne informacije***

Nakon liječenja antacidom (aluminijev magnezijev hidroksid), uočeno je umjereno smanjenje bioraspoloživosti olmesartana.

Olmesartanmedoksomil nije imao značajan učinak na farmakokinetiku ili farmakodinamiku varfarina, kao niti na farmakokinetiku digoksina.

Istodobna primjena olmesartanmedoksomila s pravastatinom nije imala klinički značajni učinak na farmakokinetiku bilo kojih sastavnica u zdravih ispitanika.

Olmesartan nije imao klinički značajne inhibitorne učinke *in vitro* na humane enzime citokrom P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 i imao je minimalni ili nikakav induktivni učinak na aktivnost citokroma P450 u štakora. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između olmesartana i lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih enzima citokroma P450.

#### **Moguće interakcije koje se odnose na hidroklorotiazid:**

##### ***Istodobna primjena koja se ne preporučuje***

##### Lijekovi koji utječu na razine kalija:

Učinak hidroklorotiazida na gubitak kalija (vidjeti dio 4.4) može se povećati pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (primjerice drugim kaliuretskim diureticima, laksativima, kortikosteroidima, ACTH, amfotericinom, karbenoksolonom, natrijevim penicilinom G ili derivatima salicilatne kiseline). Takva istodobna primjena se stoga ne preporučuje.

##### ***Istodobna primjena koja zahtijeva oprez***

##### Soli kalcija:

Tiazidni diuretici mogu povećati razine kalcija u serumu zbog smanjene ekskrecije. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija, moraju se nadzirati razine kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija.

##### Kolestiramin i smole kolestipola:

Apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača.

##### Glikozidi digitalisa:

Tiazidima inducirana hipokalemija ili hipomagnezemija mogu potaknuti pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom.

##### Lijekovi na koje utječu promijenjene vrijednosti kalija u serumu:

Periodično praćenje razine kalija u serumu i EKG-a se preporučuje kada se kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida primjenjuje s lijekovima na koje utječu promijenjene

vrijednosti kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) i sa sljedećim lijekovima koji uzrokuju ventrikularnu tahikardiju tipa *torsades de pointes* (uključujući i neke antiaritmike), jer hipokalemija može biti faktor rizika za pojavu *torsades de pointes* (ventrikularnu tahikardiju):

- Antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- Antiaritmici klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin IV).

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid može pojačati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića.

Antikolinergici (npr. atropin, biperiden):

Povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini):

Liječenje tiazidima može utjecati na toleranciju na glukozu. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4).

Metformin:

Metformin se mora koristiti s oprezom zbog rizika od nastanka laktacidoze koju može izazvati moguće funkcionalno zatajenje bubrega povezano s hidroklorotiazidom.

Beta blokatori i diazoksid:

Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta blokatora i diazoksida.

Presorni amini (npr. noradrenalin):

Učinak presornih amina može biti smanjen.

Lijekovi koji se koriste u liječenju gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol):

Budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu urikozurika. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi mogu povećati rizik pojave nuspojava amantadina.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat):

Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

Salicilati:

U slučaju visokih doza salicilata, hidroklorotiazid može povećati toksični učinak salicilata na središnji živčani sustav.

Metildopa:

Bilo je izoliranih izvješća o hemolitičkoj anemiji koja se pojavila s istodobnom primjenom hidroklorotiazida i metildope.

Ciklosporin:

Istodobno liječenje sa ciklosporinom može povećati rizik od nastanka hiperuricemije i s gihtom povezanih komplikacija.

#### Tetraciklini:

Istodobna primjena tetraciklina i tiazida povećava rizik za povećanje ureje izazvane tetraciklinima. Ta interakcija vjerojatno ne vrijedi za doksiciklin.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća (vidjeti dio 4.3)

S obzirom na učinke pojedinih sastavnica u kombiniranom lijeku na trudnoću, primjena kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Olmesartanmedoksomil*

Primjena antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA; engl. *Angiotensin II Receptor Inhibitors*) ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću se mora prebaciti na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, mora se započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje funkcije bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju). (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti AIIRA-ima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad majki koje su uzimale AIIRA-e se mora pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Hidroklorotiazid*

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna.

Hidroklorotiazid prolazi placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i uzrokovati nuspojave u fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti niti jedno drugo liječenje.

### Dojenje

#### *Olmesartanmedoksomil*

Budući da nisu dostupne informacije o primjeni Co-Olimestre tijekom dojenja, Co-Olimestra se tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje zamjensko liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se izlučuje u ljudskom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka.

Ne preporučuje se primjena Co-Olimestre tijekom dojenja. Ako se Co-Olimestra primjenjuje tijekom dojenja, doze moraju biti što je moguće niže.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mogu se ponekad javiti omaglica ili umor u bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, što može negativno utjecati na sposobnost reagiranja.

#### **4.8 Nuspojave**

Najčešće nuspojave zabilježene za vrijeme liječenja kombinacijom olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida su glavobolja (2,9%), omaglica (1,9%) i umor (1,0%). Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati smanjenje volumena što može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima u koje je bilo uključeno 1155 bolesnika liječenih kombinacijama olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida u dozama od 20/12,5 mg ili 20/25 mg te 466 bolesnika koji su dobivali placebo tijekom 21 mjesec, ukupna učestalost neželjenih događaja na kombinaciju olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida bila je slična onima na placebo. Prekidanja ispitivanja zbog neželjenih događaja bila su slična za olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) i za placebo (3%). Sveukupna učestalost neželjenih događaja na olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid u odnosu na placebo čini se da nije bila povezana s dobi (< 65 godina naspram ≥ 65 godina), spolom ili rasom, iako je učestalost omaglice nešto povećan u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih.

Osim toga, sigurnost olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida kao kombinacije visoke doze istraživana je u kliničkim ispitivanjima na 3709 bolesnika koji su dobivali olmesartanmedoksomil u kombinaciji s hidroklorotiazidom u dozama jakosti 40 mg/12,5 mg i 40 mg/25 mg.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida, sigurnosnih ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet i spontanog prijavljivanja sažete su u niže navedenoj tablici, kao i nuspojave pojedinačnih sastavnica olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida na temelju njihovog poznatog sigurnosnog profila.

**Primijenjena je sljedeća terminologija kako bi se opisala učestalost nuspojava:** vrlo često (≥1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Kombinacija olmesartanmedo ksomil/hidroklor otiazid	Olmesartanme doksomil	Hidroklorotiaz id
Infekcije i infestacije	Sialadenitis			Rijetko

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) <sup>1</sup>			Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Aplastična anemija			Rijetko
	Depresija koštane srži			Rijetko
	Hemolitička anemija			Rijetko
	Leukopenija			Rijetko
	Neutropenija/Agranulocitoza			Rijetko
	Trombocitopenija		Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke reakcije		Manje često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija			Manje često
	Glikozurija			Često
	Hiperkalcemija			Često
	Hiperkolesterolemija	Manje često		Vrlo često
	Hiperglikemija			Često
	Hiperkalemija		Rijetko	
	Hipertrigliceridemija	Manje često	Često	Vrlo često
	Hiperuricemija	Manje često	Često	Vrlo često
	Hipokloremija			Često
	Hipokloremijska alkalozia			Vrlo rijetko
	Hipokalemija			Često
	Hipomagnezemija			Često
	Hiponatremija			Često
Hiperamilazemija			Često	
Psihijatrijski poremećaji	Apatija			Rijetko
	Depresija			Rijetko
	Nemir			Rijetko
	Poremećaji spavanja			Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Stanje konfuzije			Često
	Konvulzije			Rijetko
	Poremećaji svijesti (kao što je gubitak svijesti)	Rijetko		
	Omaglica/ošamućenost	Često	Često	Često
	Glavobolja	Često	Često	Rijetko
	Gubitak apetita			Manje često
	Parestezije			Rijetko
	Posturalna omaglica	Manje često		
	Somnolencija	Manje često		
Sinkopa	Manje često			
Poremećaji oka	Smanjeno suzenje			Rijetko
	Prolazno zamagljenje vida			Rijetko
	Pogoršanje postojeće kratkovidnosti			Manje često
	Ksantopsija			Rijetko
	Efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta			Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Manje često	Manje često	Rijetko

Srčani poremećaji	Angina pectoris		Manje često	
	Srčana aritmija			Rijetko
	Palpitacije	Manje često		
Krvožilni poremećaji	Embolija			Rijetko
	Hipotenzija	Manje često	Rijetko	
	Nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)			Rijetko
	Ortostatska hipotenzija	Manje često		Manje često
	Tromboza			Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Bronhitis		Često	
	Kašalj	Manje često	Često	
	Dispneja			Rijetko
	Intersticijska upala pluća			Rijetko
	Faringitis		Često	
	Plućni edem			Rijetko
	Respiratorni distres			Manje često
	Rinitis		Često	
	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu	Manje često	Često	Često
	Konstipacija		Često	Često
	Proljev	Manje često	Često	Često
	Dispepsija	Manje često	Često	
	Iritacija želuca			Često
	Gastroenteritis		Često	
	Meteorizam			Često
	Mučnina	Manje često	Često	Često
	Pankreatitis			Rijetko
	Paralitički ileus			Vrlo rijetko
	Povraćanje	Manje često	Manje često	Često
	Enteropatija nalik na sprue (vidjeti dio 4.4)		Vrlo rijetko	
Poremećaji jetre i žuči	Akutni kolecistitis			Rijetko
	Žutica (intrahepatički kolestazni ikterus)			Rijetko
	Autoimuni hepatitis <sup>2</sup>		Nepoznato	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alergijski dermatitis		Manje često	
	Anafilaktičke kožne reakcije			Rijetko
	Angioneurotski edem	Rijetko	Rijetko	
	Reakcije nalik na kožni eritematoidni lupus			Rijetko
	Ekcem	Manje često		
	Eritem			Manje često
	Egzantem		Manje često	
	Reakcije fotoosjetljivosti			Manje često
	Pruritus		Manje često	Manje često
	Purpura			Manje često
	Osip	Manje često	Manje često	Manje često
	Reaktivacija kožnog eritematoidnog lupusa			Rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza			Rijetko
Urtikarija	Rijetko	Manje često	Manje često	

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Manje često		
	Artritis		Često	
	Bol u leđima	Manje često	Često	
	Mišićni grčevi	Manje često	Rijetko	
	Mišićna slabost			Rijetko
	Mialgija	Manje često	Manje često	
	Bol u ekstremitetima	Manje često		
	Pareza			Rijetko
	Bol u kostima		Često	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	Rijetko	
	Hematurija	Manje često	Često	
	Intersticijski nefritis			Rijetko
	Insuficijencija bubrega		Rijetko	
	Disfunkcija bubrega			Rijetko
Infekcija urinarnog trakta		Često		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često		Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Manje često	
	Bol u prsnom košu	Često	Često	
	Edem lica		Manje često	
	Umor	Često	Često	
	Vrućica			Rijetko
	Simptomi nalik gripi		Često	
	Letargija		Rijetko	
	Malaksalost	Rijetko	Manje često	
	Bol		Često	
	Periferni edem	Često	Često	
	Slabost	Manje često		
Pretrage	Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Manje često		
	Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Manje često		
	Povišene vrijednosti kalcija u krvi	Manje često		
	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često	Rijetko	Često
	Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi		Često	
	Povišene vrijednosti glukoze u krvi	Manje često		
	Smanjene vrijednosti hematokrita u krvi	Rijetko		
	Smanjene vrijednosti hemoglobina u krvi	Rijetko		
	Povišene vrijednosti lipida u krvi	Manje često		
	Smanjenje vrijednosti kalija u krvi	Manje često		
	Povišene vrijednosti kalija u krvi	Manje često		
	Povišene vrijednosti ureje u krvi	Manje često	Često	Često

	Povišene vrijednosti dušične ureje u krvi	Rijetko		
	Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	Rijetko		
	Povišene vrijednosti gama glutamil transferaze	Manje često		
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima		Često	

<sup>1</sup> Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

<sup>2</sup> Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa s latencijom od nekoliko mjeseci do godina, a bili su reverzibilni nakon prestanka primjene olmesartana.

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi rabdomiolize, vremenski povezani s unosom blokatora receptora angiotenzina II.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o učincima liječenja predoziranja kombinacijom olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida. Bolesnika se mora pomno nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Moraju se često nadzirati vrijednosti elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika se mora položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjestke za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja olmesartanmedoksomilom su hipotenzija i tahikardija; također se može pojaviti bradikardija. Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Nema dostupnih informacija vezanih uz dijalizabilnost olmesartanmedoksomila ili hidroklorotiazida.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II i diuretici, ATK oznaka: C09DA08.

#### Mehanizam djelovanja/Farmakodinamički učinci

Co-Olimestra je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, olmesartanmedoksomila i tiazidnog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Doziranje Co-Olimestre jednom dnevno omogućuje učinkovito i uravnoteženo smanjenje krvnog tlaka

tijekom 24-satnog intervala doze.

Olmesartanmedoksomil je oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i ima značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije. Učinci angiotenzina II uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanje aldosterona, stimulaciju srca i bubrežnu reapsorpciju natrija. Olmesartan blokira učinke angiotenzina II (vazokonstriktorne i lučenje aldosterona) na način da blokira vezanje na AT<sub>1</sub> receptor u tkivima uključujući vaskularne glatke mišiće i nadbubrežnu žlijezdu. Djelovanje olmesartana ne ovisi o izvoru ili putu sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i koncentracije angiotenzina I i II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi.

U hipertenziji olmesartanmedoksomil uzrokuje dugotrajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Nije bilo dokaza hipotenzije prve doze, tahifilakse tijekom dugotrajnog liječenja niti vraćanja hipertenzije nakon naglog prekida terapije.

Doziranje jednom dnevno s olmesartanmedoksomilom omogućuje učinkovito i uravnoteženo smanjenje krvnog tlaka tijekom 24-satnog intervala doze. Doziranje jednom dnevno imalo je slično smanjenje krvnog tlaka kao i doziranje dva puta dnevno s istom ukupnom dnevnom dozom.

Uz kontinuirano liječenje, maksimalno smanjenje krvnog tlaka se postiže 8 tjedana nakon početka terapije, iako se značajan udio učinka na snižavanje krvnog tlaka može primijetiti već nakon 2 tjedna liječenja.

Učinak olmesartana na mortalitet i morbiditet još uvijek nije poznat.

U ispitivanju ROADMAP (ROADMAP ;engl. *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) su u 4447 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, normoalbuminurijom i najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika istraživali može li liječenje olmesartanom odgoditi početak nastanka mikroalbuminurije. Tijekom medijana trajanja praćenja od 3,2 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz druge dodatne antihipertenzive, osim ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora.

Za primarni ishod, ispitivanje je u korist olmesartana dokazalo značajno smanjenje rizika u vremenu prije nastupa mikroalbuminurije. Nakon korekcije razlika u krvnom tlaku, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. 8,2% (178 od 2160) bolesnika u skupini koja je dobivala olmesartan i 9,8% (210 od 2139) u skupini koja je dobivala placebo razvilo je mikroalbuminuriju.

Za sekundarne ishode, kardiovaskularni događaji zabilježeni su u 96 bolesnika (4,3%) liječenih olmesartanom i 94 bolesnika (4,2%) koji su dobivali placebo. Incidencija kardiovaskularnog mortaliteta bila je veća kod liječenja olmesartanom u usporedbi s placebom (15 bolesnika (0,7%) naspram 3 bolesnika (0,1%)), unatoč sličnim stopama za ne-smrtonosni moždani udar (14 bolesnika (0,6%) naspram 8 bolesnika (0,4%)), ne-smrtonosni infarkt miokarda (17 bolesnika (0,8%) naspram 26 bolesnika (1,2%)) i mortalitet koji nema kardiovaskularne uzroke (11 bolesnika (0,5%) naspram 12 bolesnika (0,5%)). Ukupni mortalitet kod primjene olmesartana brojčano je bio veći (26 bolesnika (1,2%) naspram 15 bolesnika (0,7%)), za što je uglavnom bio zaslužan veći broj smrtonosnih kardiovaskularnih događaja.

Ispitivanje ORIENT (ORIENT; engl. *Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) istraživalo je učinke olmesartana na bubrežne i kardiovaskularne ishode u 577 randomiziranih bolesnika Japanaca i Kineza sa šećernom bolesti tipa 2 sa manifestnom nefropatijom. Tijekom medijana praćenja od 3,1 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz druge antihipertenzive, uključujući ACE inhibitore.

Primarni kompozitni ishod (vrijeme do prvog događaja udvostručenja kreatinina u serumu, bolesti bubrega u zadnjem stadiju, smrtni slučajevi od svih uzroka) javio se kod 116 bolesnika u skupini liječenoj olmesartanom (41,1%) i 129 bolesnika u skupini koja je dobivala placebo (45,4%) (HR 0,97

(95% CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Kompozitni sekundarni kardiovaskularni ishod pojavio se kod 40 bolesnika liječenih olmesartanom (14,2%) i 53 bolesnika koji su dobivali placebo (18,7%). Ovaj je kompozitni kardiovaskularni ishod uključivao smrt od kardiovaskularnih uzroka kod 10 (3,5%) bolesnika koji su primali olmesartan naspram 3 (1,1%) onih koji su primali placebo, ukupni mortalitet kod 19 (6,7%) odnosno 20 (7,0%) bolesnika, ne-smrtonosni moždani udar kod 8 (2,8%) odnosno 11 (3,9%) osoba i ne-smrtonosni infarkt miokarda kod 3 (1,1%) odnosno 7 (2,5%) osoba.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata urinom te sniženjem vrijednosti kalija u serumu. Renin-aldosteron veza ovisi o angiotenzinu II i stoga je pretpostavka da istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata od doziranja, dok djelovanje traje otprilike 6-12 sati.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugoročno liječenje s hidroklorotiazidom u monoterapiji smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Kombinacija olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida ima dodatni učinak na smanjenje krvnog tlaka koje općenito raste s dozom svake sastavnice.

U placebom kontroliranim ispitivanjima je primjena 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida dovela do srednje vrijednosti sniženja sistoličnog/dijastoličnog krvnog tlaka za 12/7 mmHg, odnosno 16/9 mmHg (korigirano za placebo).

Dob i spol nemaju klinički značajan učinak na terapijski odgovor u liječenju kombinacijom olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida.

Primjena 12,5 mg i 25 mg hidroklorotiazida u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 20 mg olmesartanmedoksomilom u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja 24-satnog sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka, praćeno ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka od 7/5 mmHg, odnosno 12/7 mmHg, u usporedbi s početnom monoterapijom s olmesartanmedoksomilom. Dodatno smanjenje najniže srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s početnom vrijednošću, izmjereno na uobičajen način, iznosilo je 11/10 mmHg odnosno 16/11 mmHg.

Učinkovitost kombinirane terapije s olmesartanmedoksomilom i hidroklorotiazidom je održana tijekom dugotrajnog (jednogodišnjeg) liječenja. Prekid terapije s olmesartanmedoksomilom, uz ili bez istodobne terapije s hidroklorotiazidom nije dovelo do povratne hipertenzije.

Učinak kombinacije fiksne doze olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida na mortalitet i kardiovaskularni morbiditet je trenutno nepoznat.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana kontrolirana ispitivanja (ONTARGET; engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (VA NEPHRON-D; engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili sa šećernom bolesti tipa 2 koji su bili popraćeni dokazima oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D bilo je ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne

ishode i mortalitet, ali zabilježeni su povećan rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi rezultati također su važni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se stoga ne smiju primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (ALTITUDE ; engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje dizajnirano kako bi ispitalo korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i kroničnom bolesti bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili objema bolestima. Ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika pojave neželjenih ishoda. I smrt zbog kardiovaskularnih uzroka i moždani udar bili su brojčano češći u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini koja je dobivala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) češće su prijavljivani u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini koja je dobivala placebo.

Nemelanomski rak kože:

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija i distribucija

#### Olmesartanmedoksomil:

Olmesartanmedoksomil je predlijek. Brzo se pretvara u farmakološki aktivan metabolit, olmesartan, pomoću esteraza u sluznici crijeva i u portalnoj krvi za vrijeme apsorpcije iz probavnog sustava. Nije uočen nepromijenjeni olmesartanmedoksomil ili nepromijenjeni dio bočnog lanca medoksomila ni u plazmi ni u izlučevinama. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti olmesartana iz formulacije tablete bila je 25,6%.

Srednja vrijednost vršne koncentracije olmesartana u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže se u roku od oko 2 sata nakon oralnog doziranja olmesartanmedoksomila, a koncentracije olmesartana u plazmi rastu približno linearno s povećanjem pojedinačnih oralnih doza i do oko 80 mg.

Hrana ima minimalan učinak na bioraspoloživost olmesartana i stoga se olmesartanmedoksomil može primjenjivati s ili bez hrane.

U farmakokinetici olmesartana nisu uočene klinički važne razlike vezane za spol.

Olmesartan se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi (99,7%), ali postoji nizak potencijal za klinički značajne interakcije pomaka vezanja proteina između olmesartana i drugih istodobno primijenjenih lijekova s visokim vezivanjem (kao što potvrđuje manjak klinički značajne interakcije između olmesartanmedoksomila i varfarina). Vezanje olmesartana na krvne stanice je zanemarivo. Srednja vrijednost volumena distribucije nakon intravenskog doziranja je niska (16 – 29 l).

#### Hidroklorotiazid:

Pri peroralnoj primjeni kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida, srednje vrijeme vršne

komcentracije je bilo 1,5 do 2 sata nakon doziranja. Hidroklorotiazid je 68% vezan za proteine plazme i njegov vidljivi volumen distribucije je 0,83 – 1,14 l/kg.

### **Biotransformacija i eliminacija**

#### Olmesartanmedoksomil:

Ukupni klirens iz plazme obično je bio 1,3 l/h (CV, 19%), a bio je relativno spor u usporedbi s krvotokom u jetri (oko 90 l/h). Nakon pojedinačne oralne doze olmesartanmedoksomila označenog s <sup>14</sup>C, 10 – 16% primijenjene radioaktivnosti izlučeno je urinom (najveći dio u roku od 24 sata od primjene doze), a preostali dio nađene radioaktivnosti izlučen je fecesom. Na temelju sistemske raspoloživosti od 25,6% može se izračunati da se apsorbirani olmesartan eliminira i izlučivanjem kroz bubrege (oko 40%) i izlučivanjem kroz hepatobilijarni sustav (oko 60%). Sva zabilježena radioaktivnost identificirana je kao olmesartan. Nije nađen nijedan drugi značajan metabolit. Enterohepatičko kruženje olmesartana je minimalno. Budući da se velik udio olmesartana izlučuje putem žuči, kontraindicirana je primjena u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3). Terminalni poluvijek eliminacije olmesartana kretao se između 10 i 15 sati nakon višestrukih oralnih doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon prvih nekoliko doza, a nikakvo daljnje nakupljanje nije bilo vidljivo nakon 14 dana ponovljenog doziranja. Bubrežni klirens bio je približno 0,5 – 0,7 l/h te neovisan o dozi.

#### Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se u ljudi ne metabolizira i izlučuje se gotovo potpuno kao nepromijenjena djelatna tvar u urinu. Oko 60% peroralne doze se eliminira kao nepromijenjena djelatna tvar unutar 48 sati. Bubrežni klirens je oko 250 – 300 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10 – 15 sati.

#### Kombinacija olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida

Sistemska raspoloživost hidroklorotiazida je smanjena za oko 20% kada se istodobno primjenjuje s olmesartanmedoksomilom, ali to blago smanjenje nema kliničku važnost. Istodobna primjena hidroklorotiazida ne utječe na kinetiku olmesartana.

### **Farmakokinetika u posebnim populacijama**

#### *Starije osobe (u dobi od 65 godina ili starije):*

U bolesnika s hipertenzijom vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže povećala se za oko 35% u starijih osoba (u dobi od 65 – 75 godina) te za oko 44% u vrlo starih osoba ( $\geq$  75 godina) u usporedbi s mlađom dobnom skupinom (vidjeti dio 4.2).

Ograničeni podaci ukazuju na to da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i u zdravih i u hipertenzivnih starijih osoba u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

#### *Oštećenje funkcije bubrega:*

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže povećala se u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega za 62%, u onih s umjerenim oštećenjem za 82%, a u onih s teškim oštećenjem za 179% u usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4).

Poluvrijeme hidroklorotiazida je produljeno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre:*

Nakon primjene pojedinačne oralne doze, vrijednosti AUC za olmesartan bile su za 6% više u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i za 65% više u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nego kod njihovih odgovarajućih paralelnih zdravih kontrola. Nevezana frakcija olmesartana 2 sata nakon primjene doze u zdravih ispitanika iznosila je 0,26%, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre 0,34% i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre 0,41%. Nakon ponovljenog doziranja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost

AUC za olmesartan bila je ponovno oko 65% veća nego kod paralelnih zdravih kontrola. Srednje vrijednosti  $C_{max}$  za olmesartan bile su slične u ispitanika s oštećenom jetrom i u zdravih ispitanika. Olmesartanmedoksomil nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre ne utječe znatno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

### **Interakcije s drugim lijekovima**

*Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:*

Istodobna primjena 40 mg olmesartanmedoksomila i 3750 mg kolesevelamklorida u zdravih ispitanika rezultirala je sa smanjenjem vrijednosti  $C_{max}$  za 28% i smanjenjem vrijednosti AUC olmesartana za 39%. Manji učinci, smanjenje vrijednosti  $C_{max}$  za 4% i smanjenje vrijednosti AUC za 15% uočeni su kada je olmesartanmedoksomil primijenjen 4 sata prije kolesevelamklorida. Poluvijek eliminacije olmesartana smanjio se za 50 – 52%, bez obzira na to je li primijenjen istodobno ili 4 sata prije kolesevelamklorida (vidjeti dio 4.5).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksični potencijal kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida je ocijenjen u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima u trajanju od šest mjeseci.

Kao i kod drugih pojedinačnih tvari i drugih lijekova u toj skupini, glavni toksikološki ciljni organ za kombinaciju bio je bubreg. Kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida je prouzročila funkcionalne promjene u bubregu (povećanje vrijednosti ureje i kreatinina u serumu). Visoke doze uzrokuju tubularnu degeneraciju i regeneraciju bubrega u štakora i pasa, vjerojatno sa izmjenom bubrežne hemodinamike (smanjena bubrežna perfuzija zbog hipotenzije s tubularnom hipoksijom i degeneracijom tubularnih stanica). Uz to, kombinacija olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida je prouzročila smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina i hematokrita) i smanjenje mase srca u štakora.

Ovi su učinci bili uočeni i kod drugih antagonista  $AT_1$  receptora i ACE inhibitora. Izgleda da su nastali zbog farmakološkog djelovanja visokih doza olmesartanmedoksomila i u preporučenim terapijskim dozama nisu važni za ljude.

Ispitivanja genotoksičnosti primjenom kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida kao i pojedinačnih komponenti nisu pokazala znakove klinički značajnog genotoksičnog djelovanja.

Kancerogeni potencijal kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida nije ispitan jer nije bilo dokaza o značajnim kancerogenim učincima obiju pojedinačnih djelatnih tvari u uvjetima kliničke primjene.

U miševa ili štakora koji su dobivali kombinaciju olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida nije bilo dokaza teratogenosti. Kao što je očekivano za ovu skupinu lijekova, uočena je fetalna toksičnost u štakora, što pokazuje znatno smanjena fetalna tjelesna težina prilikom primjene kombinacije olmesartanmedoksomila/hidroklorotiazida za vrijeme gestacije (vidjeti dijelove 4.3, 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat  
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana

Film ovojnica:  
titanijev dioksid  
talk  
poli (vinilni alkohol)  
makrogol 3000

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri (OPA/Al/PVC folija, Al folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-515065005

Co-Olimestra 20 mg/25 mg filmom obložene tablete. HR-H-299280892

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

30.06.2016./19.02.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03.06.2022.