

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete:

Jedna tableta sadrži 20 mg olmesartanmedoksomila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/25 mg filmom obložene tablete:

Jedna tableta sadrži 20 mg olmesartanmedoksomila i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete:

Jedna tableta sadrži 139,94 mg laktoze hidrata i 0,003 mg boje Sunset Yellow FCF (E110).

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/25 mg filmom obložene tablete:

Jedna tableta sadrži 127,44 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su narančaste, okrugle, bikonveksne, s promjerom od 8,5 mm i oznakom OH 21 utisnutom s jedne strane.

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/25 mg filmom obložene tablete su ružičaste, okrugle, bikonveksne, s promjerom od 8,5 mm i oznakom OH 22 utisnutom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon fiksna kombinacija indicirana je u odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije primjereno kontroliran olmesartanmedoksomilom samim.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon nije namijenjen za primjenu u inicijalnoj terapiji, nego u bolesnika čiji krvni tlak nije primjereno kontroliran olmesartanmedoksomilom samim u dozi od 20 mg. Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon primjenjuje se jednom dnevno, sa ili bez hrane.

Kada je to klinički primjereno, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije olmesartanmedoksomilom u dozi od 20 mg na fiksnu kombinaciju, pri čemu treba uzeti u obzir da olmesartanmedoksomil iskazuje svoj maksimalni antihipertenzivni učinak do oko 8 tjedana nakon početka terapije (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se titracija doza pojedinačnih komponenti:

Olmesartanmedoksomil 20 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg može se primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije primjereno kontroliran optimalnom monoterapijom olmesartanmedoksomilom samim u dozi od 20 mg.

Olmesartanmedoksomil 20 mg/hidroklorotiazid 25 mg može se primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije primjereno kontroliran olmesartanmedoksomilom u dozi od 20 mg/hidroklorotiazidom u dozi od 12,5 mg.

Stariji bolesnici (stari 65 godina ili više)

Za starije se osobe preporučuje isto doziranje kombinacije kao i za odrasle.

Oštećena funkcija bubrega

Kada se Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon primjenjuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 60 ml/min), savjetuje se periodičan nadzor funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Oštećena funkcija jetre

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg potrebno je oprezno primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se početna doza od 10 mg olmesartanmedoksomila jednom dnevno, a maksimalna doza ne smije biti veća od 20 mg jednom dnevno. Savjetuje se pažljivo praćenje krvnog tlaka i funkcije bubrega u bolesnika s oštećenjem jetre koji primaju diuretike i/ili druge antihipertenzivne lijekove. Nema iskustva s primjenom olmesartanmedoksomila u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2), kolestazom i bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema raspoloživih podataka.

Način primjene

Tabletu je potrebno progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Tablete se ne smiju žvakati te ih je potrebno uzimati svaki dan u isto vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari derivirane iz sulfonamida (jer je hidroklorotiazid lijek deriviran iz sulfonamida).

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

Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija, hiponatrijemija i simptomatska hiperuricemija. Teško oštećenje jetre, kolestaza i bilijarno opstruktivni poremećaji.

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

Istodobna primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenje funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Deplecija intravaskularnog volumena:

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, moguća je u bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog intenzivne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja potrebno je korigirati prije primjene Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon.

Druga stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava:

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega pretežno ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili podležećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje drugim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezuje se s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili u rijetkim slučajevima akutnim zatajenjem bubrega.

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav.

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega:

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon ne smije se primjenjivati u bolesnika s teško oštećenom funkcijom 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 je ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min).

Međutim, u takvih je bolesnika Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg potrebno primjenjivati oprezno te se preporučuje periodično praćenje razina kalija u serumu, kreatinina i mokraćne kiseline. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega moguća je azotemija povezana s tiazidnim diureticima. Ako progresivno oštećenje funkcije bubrega postane očigledno, nužno je pažljivo preispitati terapiju te razmotriti ukidanje terapije diureticima. Nema iskustva s primjenom Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon u bolesnika s nedavnom transplantacijom bubrega.

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

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega). Iz tih se razloga ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, ona se smije odvijati samo pod nadzorom specijalista uz obavezno učestalo pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Oštećenje funkcije jetre:

Trenutno nema dokaza o olmesartanmedoksomilu u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre maksimalna doza olmesartanmedoksomila je 20 mg.

Nadalje, manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita tijekom terapije tiazidima mogu izazvati hepatičnu komu u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolesti jetre.

Zato je nužan oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg kontraindicirana je u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, kolestazom i bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Kao i s drugim vazodilatatorima, potreban je osobit oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom u načelu neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon u takvih bolesnika.

Metabolički i endokrini učinci:

Terapija tiazidima može oštetiti toleranciju glukoze. U bolesnika s dijabetesom možda će biti potrebna prilagodba doze inzulina ili peroralnih hipoglikemijskih lijekova (vidjeti dio 4.5). Za vrijeme terapije tiazidima može se manifestirati latentni dijabetes melitus.

Nuspojave potvrđeno povezane s terapijom tiazidnim diureticima su povišene razine kolesterola i triglicerida.

U nekih bolesnika koji primaju terapiju tiazidima može doći do hiperuricemije ili ubrzanog razvoja klinički evidentnog gihta.

Poremećena ravnoteža elektrolita:

Kao i kod svih bolesnika na terapiji diureticima, potrebno je u primjerenim intervalima periodički utvrđivati razinu elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znakovi upozorenja na poremećenu ravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, umor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalne smetnje poput mučnine ili povraćanja (vidjeti dio 4.8).

Rizik od hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, bolesnika s ubrzanom diurezom, bolesnika koji ne primaju dovoljan unos elektrolita oralnim putem te u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

Obratno od toga, može doći do hiperkalijemije zbog antagonizma na receptorima angiotenzina II (AT₁) putem komponente olmesartanmedoksomila u Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonu, osobito u prisutnosti oštećene funkcije bubrega i/ili zatajenja srca te dijabetesa melitusa. Preporučuje se primjereno praćenje kalija u serumu u bolesnika pod rizikom. Potreban je oprez kada se istodobno s Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonom primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij te drugi lijekovi koji mogu povećati razine kalija u serumu (npr. heparin) (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da bi olmesartanmedoksomil smanjio ili spriječio hiponatrijemiju izazvanu diuretikom. Nedostatak klorida u pravilu je blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija u urin te uzrokovati intermitentno i blago povišenje razine kalcija u serumu u odsutnosti utvrđenih poremećaja metabolizma kalcija. Hiperkalcijemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatireoidizma. Prije provođenja testova funkcije paratireoidne žlijezde potrebno je prekinuti primjenu tiazida.

Dokazano je da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija u urin, što može rezultirati hipomagnezijemijom.

U bolesnika s edemima može se razviti dilucijska hiponatrijemija u vrućim vremenskim uvjetima.

Litij:

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže kombinaciju antagonista receptora angiotenzina II i tiazid, ne preporučuje se istovremena primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon i litija (vidjeti dio 4.5).

Enteropatija nalik na celijakiju:

U vrlo rijetkim slučajevima, nekoliko mjeseci ili godina nakon uvođenja lijeka prijavljen je jak, kronični proljev sa znatnim gubitkom težine u bolesnika koji su uzimali olmesartan, a moguće je da je uzrokovan lokaliziranom odgođenom reakcijom preosjetljivosti. Biopsije crijeva bolesnika često su pokazivale atrofiju viloznih resica. Ako bolesnik razvije ove simptome tijekom liječenja olmesartanom i ako nije utvrđena nikakva druga očita etiologija, potrebno je odmah prekinuti primjenu olmesartana, a liječenje olmesartanom se ne smije iznova započinjati. Ako se proljev ne poboljša u tjedan dana nakon prekida primjene, potrebno je potražiti savjet specijalista (npr. gastroenterologa).

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).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta:

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili bol or bol u oku i obično se javljaju nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvotno liječenje sastoji se od što ranijeg prestanka uzimanja hidroklorotiazida. Ako se intraokularni tlak ne kontrolira, možda će biti potrebna hitna liječnička pomoć ili kirurška obrada. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

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 ovog lijeka i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Etničke razlike:

Kao i kod svih drugih antagonista receptora angiotenzina II, učinak snižavanja krvnog tlaka koji olmesartanmedoksomil ima donekle je manji u bolesnika crne rase nego ostalih, a moguće je objašnjenje viša prevalencija niske razine renina u populaciji hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Antidoping test:

Hidroklorotiazid sadržan u ovom lijeku može uzrokovati pozitivan analitički rezultat antidoping testa.

Trudnoća:

Tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra izrazito bitnim; bolesnicama koje planiraju trudnoću nužno je promijeniti terapiju na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kad se utvrdi trudnoća, odmah se mora prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je prikladno, potrebno je započeti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Ostalo:

Kod opće arterioskleroze, uvijek je prisutan rizik da prekomjerno sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Moguće su reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid u bolesnika sa ili bez anamneze alergije ili bronhalne astme, ali vjerojatnije su u bolesnika koji imaju takvu anamnezu.

Prijavljena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa tijekom primjene tiazidnih diuretika.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije koje se odnose i na olmesartanmedoksomil i na hidroklorotiazid:***Ne preporučuje se istodobna primjena******Litij:***

Zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, a rjeđe s antagonistima receptora angiotenzina II. K tome, tiazidi smanjuju renalni klirens litija, a kao posljedica toga može se povećati rizik od toksičnosti litija. Zato se ne preporučuje primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon i litija u kombinaciji (vidjeti dio 4.4). Ako se primjena kombinacije pokaže nužnom, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez***Baklofen:***

Moguće je pojačanje antihipertenzivnog učinka.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi:

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina (> 3 g/dan), inhibitori COX-2 (ciklooksigenaze) i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak tiazidnih diuretika i antagonista receptora angiotenzina II.

U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (npr. dehidriranih bolesnika ili starijih osoba s kompromitiranom funkcijom bubrega) istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može uzrokovati dodatno pogoršanje funkcije bubrega, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Zbog toga je ovu kombinaciju potrebno primjenjivati uz oprez, posebice u starijih osoba. Nužna je primjerena hidracija

bolesnika, a potrebno je razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne terapije te periodički nakon nje.

Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir

Amifostin:

Moguće je pojačanje antihipertenzivnog učinka.

Ostali antihipertenzivi:

Učinak snižavanja krvnog tlaka koji Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon iskazuje može se povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi:

Moguće je pojačanje ortostatske hipotenzije.

Moguće interakcije koje se odnose na olmesartanmedoksomil:

Ne preporučuje se istodobna primjena

ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II ili aliskiren:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalosti štetnih događaja poput hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji utječu na razine kalija:

Na temelju iskustva primjene drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razine kalija u serumu (npr. heparin, ACE inhibitori) može dovesti do povećanja razina kalija u serumu (vidjeti dio 4.4). Ako je nužno u kombinaciji s Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonom propisati i lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena sekvestranta žučne kiseline kolesevelam hidroklorida smanjuje sistemsku izloženost i vršnu koncentraciju olmesartana u plazmi, a također smanjuje i $t_{1/2}$. Primjena olmesartanmedoksomila barem 4 sata prije kolesevelam hidroklorida smanjila je učinak interakcije lijeka. Potrebno je razmotriti primjenu olmesartanmedoksomila barem 4 sata prije doze kolesevelam hidroklorida (vidjeti dio 5.2).

Dodatne informacije

Nakon liječenja antacidom (magnezijevim aluminijskim hidroksidom) zabilježeno je umjereno smanjenje bioraspoloživosti olmesartana.

Olmesartanmedoksomil nije značajno utjecao na farmakokinetiku ni na farmakodinamiku varfarina, kao ni na farmakokinetiku digoksina.

Istodobna primjena olmesartanmedoksomila s pravastatinom u zdravih ispitanika nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku nijedne od komponenti.

Olmesartan nije imao klinički značajne inhibitorne učinke *in vitro* na ljudske enzime citokroma P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4, a nije imao nikakve ili je imao minimalne indukcijske

učinke na aktivnosti citokroma P450 u štakora. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između olmesartana i lijekova koji se metaboliziraju putem gore navedenih enzima citokroma P450.

Moguće interakcije koje se odnose na hidroklorotiazid:

Ne preporučuje se istodobna primjena

Lijekovi koji utječu na razine kalija:

Učinak deplecije kalija koji hidroklorotiazid iskazuje (vidjeti dio 4.4) može biti pojačan istovremenom primjenom drugih lijekova uz koje se vezuju gubitak kalija i hipokalijemija (npr. drugi kaliuretski diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij ili derivati salicilne kiseline). Zbog toga se ne preporučuje ovakva istodobna primjena.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Kalcijeve soli:

Tiazidni diuretici mogu povećati razine kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija, potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i u skladu s njima prilagoditi dozu kalcija.

Kolestiramin i smole kolestipola:

Apsorpcija hidroklorotiazida slabija je u prisutnosti smola s anionskom izmjenom.

Glikozidi digitalisa:

Tiazidima izazvana hipokalijemija ili hipomagnezijemija može potaknuti pojavu digitalisom izazvanih srčanih aritmija.

Lijekovi na koje utječu poremećaji razina kalija u serumu:

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG pretrage kada se Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon primjenjuje zajedno s lijekovima na koje utječu poremećaji razina kalija u serumu (npr. s glikozidima digitalisa i antiaritmijskim lijekovima) te sa sljedećim lijekovima (uključujući i neke antiaritmijske lijekove) koji izazivaju torsades de pointes (ventrikulsku tahikardiju) zbog toga što je hipokalijemija faktor predispozicije za torsades de pointes (ventrikulsku tahikardiju):

- antiaritmijski lijekovi klase Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- antiaritmijski lijekovi 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 skeletnog mišića (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid može pojačati učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišića.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden):

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

Lijekovi protiv dijabetesa (oralni lijekovi i inzulin):

Liječenje tiazidom može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze lijeka protiv dijabetesa (vidjeti dio 4.4).

Metformin:

Metformin je potrebno oprezno primjenjivati zbog rizika od laktičke acidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Beta-blokatori i diazoksid:

Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin):

Učinak presorskih amina može biti smanjen.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol):

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova jer hidroklorotiazid može povećati razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti nužno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazon. Istovremena primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat):

Tiazidi mogu smanjiti bubrežno izlučivanje citotoksičnih lijekova te pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

Salicilati:

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

Metildopa:

Prijavljeni su izolirani slučajevi hemolitičke anemije tijekom istodobne primjene hidroklorotiazida i metildope.

Ciklosporin:

Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija tipa gihta.

Tetraciklini:

Istodobna primjena tetraciklina i tiazida povećava rizik od porasta razine ureje izazvanog tetraciklinima. Ova se interakcija vjerojatno ne odnosi na doksiciklin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom na učinke na trudnoću koje imaju pojedinačne komponente ovog kombiniranog lijeka, ne preporučuje se primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonu u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonu kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Olmesartanmedoksomil:

Ne preporučuje se primjena antagonista receptora angiotenzina II u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi u vezi s rizikom od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti mali porast rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II, mogući su slični rizici za ovu klasu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina smatra izrazito bitnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je promijeniti terapiju zamjenskim antihipertenzivnim liječenjem koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom

trudnoće. Kad se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima angiotenzina II te, ako je prikladno, potrebno je započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistima receptora angiotenzina II u drugom i trećem tromjesečju izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramniji, zaostajanje u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti također dio 5.3 „Neklinički podaci o sigurnosti primjene“).

Ako se izloženost antagonistima receptora angiotenzina II dogodi od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II potrebno je pažljivo nadzirati zbog moguće hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid:

Postoji ograničeno iskustvo primjene hidroklorotiazida tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju te može uzrokovati učinke na fetus i novorođenče, kao što su žutica, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, a bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima kada nije moguće primijeniti nijedno drugo liječenje.

Dojenje

Olmesartanmedoksomil:

Budući da nema informacija o primjeni Olmesartan/hidroklorotiazid Genericona tijekom dojenja, ne preporučuje se Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon te se prednost daje zamjenskim liječenjima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, posebice kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Visoke doze tiazida koje uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se primjena Olmesartan/hidroklorotiazid Genericona tijekom dojenja. Ako se Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon primjenjuje tijekom dojenja, doze trebaju biti što je niže moguće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Povremeno su moguće omaglica ili umor u bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, što može smanjiti sposobnost reagiranja.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja Olmesartan/hidroklorotiazid Genericom su glavobolja (2,9 %), omaglica (1,9 %) i umor (1,0 %).

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati depleciju volumena, što može dovesti do poremećaja ravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1155 bolesnika liječenih kombinacijama olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid u dozama od 20 mg/12,5 mg ili 20 mg/25 mg te 466 bolesnika liječenih placebom tijekom razdoblja do najviše 21 mjeseca, ukupna učestalost nuspojava u osoba na terapiji kombinacijom olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid bila je slična kao i za placebo. Prekidi liječenja zbog nuspojava također su bili slični za olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg (2 %) i placebo (3 %). Ukupna učestalost nuspojava u osoba liječenih kombinacijom olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid u odnosu na placebo nije bila povezana s dobi (< 65 godina naspram ≥ 65 godina), spolom ili rasom, iako je učestalost omaglice bila nešto veća u bolesnika starih ≥ 75 godina.

Pored toga, sigurnost Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonna kao kombinacije visokih doza ispitana je u kliničkim ispitivanjima u kojima je 3709 bolesnika primalo olmesartanmedoksomil u kombinaciji s hidroklorotiazidom u dozama jačine 40 mg/12,5 mg i 40 mg/25 mg.

Nuspojave Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonna u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontanom prijavljivanju sažete su u donjoj tablici, kao također i nuspojave pojedinačnih komponenti olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida na temelju poznatog sigurnosnog profila ovih tvari.

Sljedeća terminologija koristi se za klasifikaciju učestalosti nuspojava: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1 000 do <1/100); rijetko (≥1/10 000 do <1/1 000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost	
		Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon	HCTZ
Infekcije i infestacije	sijaloadenitis		rijetko
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)		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
	hiperkalcijemija			često
	hiperkolesterolemija	manje često		vrlo često
	hiperglikemija			često
	hiperkalijemija		rijetko	
	hipertrigliceridemija	manje često	često	vrlo često
	hiperuricemija	manje često	često	vrlo često
	hipokloremija			često
	hipokloremijska alkaloza			vrlo rijetko
	hipokalijemija			često
	hipomagnezijemija			često
	hiponatrijemija			često
hiperamilazemija			često	
Psihijatrijski poremećaji	apatija			rijetko
	depresija			rijetko
	nemir			rijetko
	poremećaji spavanja			rijetko

Poremećaji živčanog sustava	konfuzija			često
	konvulzije			rijetko
	poremećaji svijesti (poput gubitka svijesti)	rijetko		
	omaglica/ošamućenost	često	često	često
	glavobolja	često	često	rijetko
	gubitak apetita			manje često
	parestezija			rijetko
	posturalna omaglica	manje često		
	somnolencija	manje često		
	sinkopa	manje često		
Poremećaji oka	smanjena lakrimacija			rijetko
	prolazno zamagljen vid			rijetko
	pogoršanje postojeće kratkovidnosti			manje često
	efuzija žilnice, akutna kratkovidnost, akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	ksantopsija			rijetko
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	manje često	manje često	rijetko
Srčani poremećaji	angina pectoris		manje često	
	srčane aritmije			rijetko
	palpitacije	manje često		
Krvožilni poremećaji	embolija			rijetko

	hipotenzija	manje često	rijetko	
	nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)			rijetko
	ortostatska hipotenzija	manje često		manje često
	tromboza			rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	bronhitis		često	
	kašalj	manje često	često	
	dispneja			rijetko
	intersticijska pneumonija			rijetko
	faringitis		često	
	plućni edem			rijetko
	respiratorni distres			manje često
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
	rinitis		često	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	manje često	često	često
	konstipacija			često
	proljevi	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 celijakiju (vidjeti dio 4.4)		vrlo rijetko	
Poremećaji jetre i žuči	akutni kolecistitis			rijetko
	žutica (intrahepatični kolestatski ikterus)			rijetko
	autoimuni hepatitis*		nepoznato	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alergijski dermatitis		manje često	
	anafilaktičke kožne reakcije			rijetko
	angioneurotični edem	rijetko	rijetko	
	kožne reakcije nalik na eritematozni 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 kutanog eritemskog 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 spazmi	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	
	poremećena funkcija bubrega			rijetko
	infekcija mokraćnog trakta		često	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često		manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	često	manje često	
	bol u prsima	često	često	

	edem lica		manje često	
	umor	često	često	
	vrućica			rijetko
	simptomi nalik gripu		često	
	letargija		rijetko	
	malaksalost	rijetko	manje često	
	bol		često	
	periferni edem	često	često	
	slabost	manje često		
Pretrage	povišena alanin-aminotransferaza	manje često		
	povišena aspartat-aminotransferaza	manje često		
	povišen kalcij u krvi	manje često		
	povišen kreatinin u krvi	manje često	rijetko	često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi		često	
	povišena glukoza u krvi	manje često		
	smanjen hematokrit u krvi	rijetko		
	smanjen hemoglobin u krvi	rijetko		
	povišeni lipidi u krvi	manje često		
	smanjen kalij u krvi	manje često		
povišen kalij u krvi	manje često			

	povišena ureja u krvi	manje često	često	često
	povišen dušik iz ureje u krvi	rijetko		
	povišena mokraćna kiselina u krvi	rijetko		
	povišena gama-glutamil transferaza	manje često		
	povišeni jetreni enzimi		često	

* 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.

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi rabdomiolize koji su vremenski povezani s uzimanjem blokatora receptora angiotenzina II.

Opis odabranih nuspojava

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).

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

Nisu dostupne posebne informacije o učincima ili liječenju predoziranja lijekom Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon. Bolesnika je potrebno pažljivo nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od ingestije i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju emeze i/ili lavažu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Potrebno je često nadzirati elektrolite i kreatinin u serumu. U slučaju hipotenzije, bolesnika je potrebno postaviti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjestke soli i volumena.

Kao najvjerojatnije manifestacije predoziranja olmesartanmedoksomilom očekuju se hipotenzija i tahikardija, a također je moguća i bradikardija. Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s deplecijom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija) i dehidracijom koje su rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može dovesti do mišićnih spazama i/ili pojačati srčane aritmije povezane s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmjskih lijekova.

Nisu dostupne informacije o mogućnosti uklanjanja olmesartana ili hidroklorotiazida dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

<p style="text-align: center;">H A L M E D 25 - 03 - 2022 O D O B R E N O</p>

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

Mehanizam djelovanja/farmakodinamički učinci

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, olmesartanmedoksomila, i tiazidnog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivan antihipertenzivni učinak, odnosno smanjuje krvni tlak u većoj mjeri nego bilo koja od komponenti sama. Doziranje Olmesartan/hidroklorotiazid Genericonu jednom dnevno pruža učinkovito i neometano smanjenje krvnog tlaka tijekom intervala doziranja od 24 sata.

Olmesartanmedoksomil je oralno aktivan i selektivan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II primarni je vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i ima značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije. Učinci angiotenzina II uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanja aldosterona, stimulaciju srca i reapsorpciju natrija u bubrežima. Olmesartan blokira učinke vazokonstrikcije i lučenja aldosterona koje ima angiotenzin II tako što blokira njegovo vezivanje na AT₁ receptor u tkivima, uključujući vaskularno glatko mišićje i nadbubrežnu žlijezdu. Djelovanje olmesartana neovisno je o izvoru ili putu sinteze angiotenzina II. Olmesartanov selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) rezultira povećanjima razina renina u plazmi te koncentracija angiotenzina I i II, kao i manjim padom koncentracije aldosterona u plazmi.

Kod hipertenzije olmesartanmedoksomil uzrokuje dugotrajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka koje je ovisno o dozi. Nema dokaza hipotenzije nakon prve doze, tahifilaksije tijekom dugotrajnog liječenja ili povratne (engl. *rebound*) hipertenzije nakon ukidanja terapije.

Doziranje olmesartanmedoksomila jednom dnevno pruža učinkovito i glatko smanjenje krvnog tlaka tijekom intervala doziranja od 24 sata. Doziranje jednom dnevno dovelo je do sličnih smanjenja krvnog tlaka kao i doziranje dvaput dnevno u istoj ukupnoj dnevnoj dozi.

Kontinuiranim se liječenjem maksimalna smanjenja krvnog tlaka postižu u roku od 8 tjedana od početka terapije, iako se bitan udio učinka snižavanja krvnog tlaka opaža već nakon 2 tjedna liječenja.

Učinak olmesartanmedoksomila na mortalitet i morbiditet još uvijek nije poznat.

Ispitivanje ROADMAP (engl. *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*), u kojem je sudjelovalo 4447 bolesnika s dijabetesom tipa 2, normoalbuminurijom i barem jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, ispitalo je može li liječenje olmesartanom odgoditi početak mikroalbuminurije. Tijekom praćenja s medijanom trajanja od 3,2 godine bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz ostale antihipertenzive, izuzev ACE inhibitora ili ARB-a.

Za primarnu mjeru ishoda, ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje rizika tijekom vremena do početka mikroalbuminurije, i to u korist olmesartana. Nakon korekcije za razlike u krvnom tlaku, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. 8,2 % (178 od 2160) bolesnika u skupini koja je primala olmesartan i 9,8 % (210 od 2139) u skupini koja je primala placebo razvili su mikroalbuminuriju.

Za sekundarne mjere ishoda, kardiovaskularni događaji javili su se u 96 bolesnika (4,3 %) na olmesartanu i u 94 bolesnika (4,2 %) na placebo. Incidencija kardiovaskularnog mortaliteta bila je viša kod liječenja olmesartanom u odnosu na placebo (15 bolesnika (0,7 %) naspram 3 bolesnika (0,1 %)), unatoč sličnim stopama za nefatalni moždani udar (14 bolesnika (0,6 %) naspram 8 bolesnika (0,4 %)), nefatalni infarkt miokarda (17 bolesnika (0,8 %) naspram 26 bolesnika (1,2 %)) i nekardiovaskularni mortalitet (11 bolesnika (0,5 %) naspram 12 bolesnika (0,5 %)). Sveukupni mortalitet bolesnika na olmesartanu brojčano je porastao (26 bolesnika (1,2 %) naspram 15 bolesnika (0,7 %)), za što je pretežno bio zaslužan viši broj smrtonosnih kardiovaskularnih događaja.

Ispitivanje ORIENT (engl. Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) ispitalo je učinke olmesartana na bubrežne i kardiovaskularne ishode u 577 randomiziranih japanskih i kineskih bolesnika s dijabetesom tipa 2 s prisutnom nefropatijom. Tijekom medijana praćenja od 3,1 godine bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo kao dodatak drugim antihipertenzivnim lijekovima, uključujući ACE inhibitore.

Primarna kompozitna mjera ishoda (vrijeme do prvog događaja udvostručenja kreatinina u serumu, završnog stadija bubrežne bolesti, smrti od bilo kojeg uzroka) javila se u 116 bolesnika u skupini koja je dobivala olmesartan (41,1 %) i 129 bolesnika u skupini na placebo (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Kompozitna sekundarna kardiovaskularna mjera javila se u 40 bolesnika liječenih olmesartanom (14,2 %) i 53 bolesnika liječenih placebo (18,7 %). Ova kompozitna kardiovaskularna mjera ishoda uključivala je smrt od kardiovaskularnih uzroka kod 10 (3,5 %) bolesnika koji su primali olmesartan naspram 3 (1,1 %) koji su primali placebo, ukupni mortalitet bio je 19 (6,7 %) naspram 20 (7,0 %), nefatalni moždani udar kod 8 (2,8 %) naspram 11 (3,9 %) i nefatalni infarkt miokarda kod 3 (1,1 %) naspram 7 (2,5 %) bolesnika.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u cijelosti poznat. Tiazidi utječu na bubrežne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretičko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, kao i lučenje aldosterona, s posljedičnim povećanjima kalija u urinu i gubitkom bikarbonata te smanjenjima razina kalija u serumu. Angiotenzin II medijator je veze između renina i aldosterona i zbog toga istovremena primjena antagonista receptora angiotenzina II često poništava gubitak kalija povezan s tiazidnim diureticima. S hidroklorotiazidom diureza počinje za oko 2 sata, a vršni se učinak postiže oko 4 sata nakon doziranja, dok djelovanje traje približno 6-12 sati.

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

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 8 629 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 ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\ 000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kombinacija olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida pruža aditivna smanjenja krvnog tlaka, koja se u pravilu povećavaju s dozom svake od komponenti. U sabranim (engl. *pooled*) placebo kontroliranim ispitivanjima primjena kombinacije olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid od 20 mg/12,5 mg i 20 mg/25 mg rezultirala je, nakon što su od ukupnih rezultata oduzeti rezultati placeba, srednjim smanjenjima sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka u trenutku najniže koncentracije lijeka od 12/7 mmHg odnosno 16/9 mmHg. Dob i spol nisu klinički značajno utjecali na odgovor na liječenje kombiniranom terapijom olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid.

Primjena hidroklorotiazida u dozama od 12,5 mg i 25 mg u bolesnika čije stanje nije bilo dovoljno kontrolirano olmesartanmedoksomilom 20 mg u monoterapiji proizvela je dodatna smanjenja 24-

satnog sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 7/5 mmHg odnosno 12/7 mmHg, mjerena ambulantnim praćenjem krvnog tlaka, u odnosu na početnu vrijednost monoterapije olmesartanmedoksomilom. Dodatna srednja smanjenja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka u trenutku najniže koncentracije lijeka u usporedbi s početnom vrijednosti, mjerena na konvencionalni način, bila su 11/10 mmHg odnosno 16/11 mmHg.

Učinkovitost terapije kombinacijom olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid održana je tijekom dugotrajnog (jednogodišnjeg) liječenja. Ukidanje terapije olmesartanmedoksomilom, sa ili bez istodobne terapije hidroklorotiazidom, nije rezultiralo povratnom (*rebound*) hipertenzijom. Učinci fiksne kombinacije olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid na mortalitet i kardiovaskularni morbiditet trenutno su nepoznati.

Ostale informacije:

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

ONTARGET je bilo ispitivanje koje je provedeno na bolesnicima s anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili dijabetesom melitusom tipa 2 s dokazima oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D bilo je ispitivanje na bolesnicima s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ova ispitivanja nisu pokazala značajan koristan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, ali zabilježen je povećan rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi su rezultati također važni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. Stoga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ispitivanje ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bilo je dizajnirano kako bi ispitalo korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2 i kroničnom bubrežnom bolesti, kardiovaskularnom bolesti ili objema. Ispitivanje je prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. I smrt od kardiovaskularnih uzroka i moždani udar bili su brožčano češći u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini koja je dobivala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) češće su zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u skupini koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Olmesartanmedoksomil:

Olmesartanmedoksomil je prolijek. Brzo se konvertira u farmakološki aktivan metabolit olmesartan putem esteraza u sluznici probavnog trakta i portalnoj krvi tijekom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta. U plazmi ili ekskretima nisu uočeni nepromijenjeni olmesartanmedoksomil ili nepromijenjeni postranični lanac medoksomilovog dijela. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti olmesartana iz formulacije u tableti bila je 25,6 %.

Srednja vršna koncentracija olmesartana u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od 2 sata nakon uzimanja oralne doze olmesartanmedoksomila, a koncentracije olmesartana u plazmi povećavaju se otprilike linearno s rastućim jednokratnim oralnim dozama do oko 80 mg.

Hrana je imala minimalan učinak na bioraspodivnost olmesartana i stoga se olmesartanmedoksomil može primjenjivati sa ili bez hrane.

U farmakokinetici olmesartana nisu zabilježene klinički važne razlike povezane sa spolom.

Olmesartan se u visokoj mjeri veže na proteine u plazmi (99,7 %), ali potencijal klinički značajnih interakcija istiskivanja u vezanju na proteine između olmesartana i drugih istodobno primijenjenih lijekova s visokim stupnjem vezanja je nizak (kao što potvrđuje manjak klinički značajnih interakcija između olmesartanmedoksomila i varfarina). Vezanje olmesartana za krvne stanice je zanemarivo. Srednja vrijednost volumena distribucije nakon intravenskog doziranja je niska (16 - 29 l).

Hidroklorotiazid:

Nakon oralne primjene kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida, medijan vremena potrebnog do vršne koncentracije hidroklorotiazida bio je 1,5 do 2 sata nakon doziranja.

Hidroklorotiazid se veže na proteine u plazmi u količini od 68%, a prividni mu je volumen distribucije 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Olmesartanmedoksomil:

Ukupni klirens u plazmi obično je bio 1,3 l/h (CV, 19 %) i bio je relativno spor u usporedbi s jetrenim krvotokom (oko 90 l/h). Nakon jednokratne oralne doze ¹⁴C-označenog olmesartanmedoksomila, 10 - 16 % primijenjenog radioaktivnog sredstva izlučeno je u urin (velika većina u roku od 24 sata od primjene doze), a ostatak prikupljenog radioaktivnog sredstva izlučen je u feces. Na temelju sistemske raspoloživosti od 25,6 % može se izračunati da se apsorbirani olmesartan uklanja i izlučivanjem putem bubrega (oko 40 %) i hepatobilijarnim izlučivanjem (oko 60 %). Cjelokupno prikupljeno radioaktivno sredstvo identificirano je kao olmesartan. Nije uočen nijedan drugi značajan metabolit.

Enterohepatičko kruženje olmesartana je minimalno. Budući da se velik udio olmesartana izlučuje bilijarnim putem, kontraindicirana je primjena u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Terminalni eliminacijski poluvijek olmesartana kretao se od 10 do 15 sati nakon višestrukih oralnih doza. Stanje dinamičke ravnoteže postiglo se nakon prvih nekoliko doza, a nikakvo daljnje nakupljanje nije bilo vidljivo nakon 14 dana ponovljenog doziranja. Bubrežni klirens je bio približno 0,5 – 0,7 l/h i nije bio ovisan o dozi.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se u ljudi ne metabolizira te se gotovo u cijelosti izlučuje kao nepromijenjena djelatna tvar u urin. Oko 60% oralne doze eliminira se kao nepromijenjena djelatna tvar u roku od 48 sati. Bubrežni klirens je oko 250 - 300 ml/min. Terminalni eliminacijski poluvijek hidroklorotiazida je 10 - 15 sati.

Olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid

Sistemska raspoloživost hidroklorotiazida smanjuje se za oko 20% kada se primjenjuje istovremeno s olmesartanmedoksomilom, ali ovo umjereno smanjenje nema nikakav klinički značaj. Istovremena primjena s hidroklorotiazidom ne utječe na kinetiku olmesartana.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Stariji bolesnici (65 godina ili više):

U bolesnika s hipertenzijom površina ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*, AUC) u stanju dinamičke ravnoteže bila je veća za približno 35 % u starijih osoba (65 - 75 godina starosti) te za otprilike 44 % u vrlo starih osoba (≥ 75 godina starosti), u usporedbi s mlađom dobnom skupinom (vidjeti dio 4.2).

Ograničeni podaci ukazuju na to da je sistemski klirens hidroklorotiazida manji i u zdravih i u hipertenzivnih starijih osoba, u usporedbi s mlađim zdravim dobrovoljnim ispitanicima.

Oštećena funkcija bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, AUC olmesartana u stanju dinamičke ravnoteže povećao se za 62 %, 82 % i 179 % u odnosnim skupinama bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi sa zdravim kontrolama (vidjeti dijelove 4.2. 4.3 i 4.4).

Poluvijek hidroklorotiazida dulji je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećena funkcija jetre:

Nakon jednokratne oralne primjene, olmesartanove su vrijednosti AUC-a bile za 6 % odnosno 65 % više u bolesnika s blago odnosno umjereno oštećenom jetrom, u usporedbi s njihovim odgovarajućim pridruženim zdravim kontrolama. Nevezana frakcija olmesartana 2 sata nakon doze u zdravih ispitanika, u bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre i bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre bila je 0,26 %, 0,34 % odnosno 0,41 %. Nakon ponovljenih doziranja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, olmesartanova srednja vrijednost AUC-a opet je bila za oko 65 % viša nego u odgovarajućih zdravih kontrola. Olmesartanove srednje vrijednosti C_{max} bile su slične u ispitanika s oštećenom jetrom i zdravih ispitanika. Olmesartanmedoksomil nije ispitan u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Oštećena funkcija jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

Interakcije između lijekova

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena 40 mg olmesartanmedoksomila i 3750 mg kolesevelam hidroklorida u zdravih ispitanika rezultirala je smanjenjem vrijednosti C_{max} za 28 % i smanjenjem vrijednosti AUC-a olmesartana za 39 %. Manji učinci, tj. smanjenja vrijednosti C_{max} za 4 % i vrijednosti AUC-a za 15 %, zabilježena su kada je olmesartanmedoksomil primijenjen 4 sata prije kolesevelam hidroklorida. Poluvijek eliminacije olmesartana smanjio se za 50 – 52 %, neovisno o tome je li primijenjen istodobno ili 4 sata prije kolesevelam hidroklorida (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični potencijal kombinacija olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid procijenjen je ispitivanjima oralne toksičnosti ponovljenih doza koja su provedena na psima i štakorima, a trajala su do šest mjeseci.

Kao za svaku od pojedinačnih komponenti te za druge lijekove ove klase, glavni toksikološki ciljni organi ove kombinacije bili su bubrezi. Kombinacija olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid izazvala je funkcionalne promjene u bubrezima (povećanje dušika iz ureje u krvi i kreatinina u serumu). Visoke su doze uzrokovale tubularnu degeneraciju i regeneraciju u bubrezima štakora i pasa, vjerojatno putem promjene bubrežne hemodinamike (smanjena bubrežna perfuzija kao rezultat hipotenzije s tubularnom hipoksijom i degeneracijom tubularnih stanica). K tome, kombinacija olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid uzrokovala je i smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina i hematokrita) te smanjenje težine srca u štakora.

Ovi su učinci također zabilježeni i s drugim antagonistima AT_1 receptora i s ACE inhibitorima, a čini se da ih je izazvalo farmakološko djelovanje visokih doza olmesartanmedoksomila te da u preporučenim terapijskim dozama nisu značajni za ljude.

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

Nije ispitan karcinogeni potencijal kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida jer nije bilo dokaza značajnih karcinogenih učinaka ovih dviju pojedinačnih komponenti u uvjetima kliničke primjene.

Nije bilo dokaza teratogenosti u miševa i štakora kojima su davane kombinacije olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid. Kao što se i očekuje za ovu skupinu lijekova, kada su štakorima davane kombinacije olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid za vrijeme gestacije, zabilježena je fetotoksičnost, koja je dokazana značajno smanjenom tjelesnom težinom fetusa (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
hidroksipropilceluloza
celuloza, mikrokristalična tip 102
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete:
Opadry II Orange 33G23991, koja sadrži:
hipromeloza 6cP
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 3350
triacetin (E1518)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110)

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/25 mg filmom obložene tablete:
Opadry II Pink 33G34149, koja sadrži:
hipromeloza 6cP
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 3350
triacetin (E1518)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja: Al-Al folije od OPA/aluminija/PVC-aluminija

Veličine pakiranja: 7, 10, 14, 20, 21, 30, 35, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H, Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Austrija

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

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/12,5 mg filmom obložene tablete : HR-H-637084788

Olmesartan/hidroklorotiazid Genericon 20 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-217402060

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. srpnja 2017./22. listopada 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02/2022.