

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Osaver HCT 20 mg + 12,5 mg tabletki powlekane  
Osaver HCT 20 mg + 25 mg tabletki powlekane  
Osaver HCT 40 mg + 12,5 mg tabletki powlekane  
Osaver HCT 40 mg + 25 mg tabletki powlekane

Pełna nazwa produktu leczniczego to Osaver HCT, 20 mg + 12,5 mg, 20 mg + 25 mg, 40 mg + 12,5 mg, 40 mg + 25 mg i w całym tekście będzie ona skrócona do Osaver HCT.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Osaver HCT, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmесartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Osaver HCT, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmесartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Osaver HCT, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmесartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Osaver HCT, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmесartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Osaver HCT, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 98,23 mg laktozy.

Osaver HCT, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 86,35 mg laktozy.

Osaver HCT, 40 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 208,33 mg laktozy.

Osaver HCT, 40 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 196,46 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Osaver HCT, 20 mg + 12,5 mg: jasnobrązowe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 8,6 mm.

Osaver HCT, 20 mg + 25 mg: różowe do jasnoróżowych, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm.

Osaver HCT, 40 mg + 12,5 mg: jasnobrązowe, owalne tabletki powlekane o długości 15,2 mm i szerokości 7,2 mm.

Osaver HCT, 40 mg + 25 mg: różowe do jasnoróżowych, okrągłe tabletki powlekane o długości 15,2 mm i szerokości 7,2 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt złożony Osaver HCT jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Produkt leczniczy Osaver HCT nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia, ale jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania olmesartanu medoksomilu w monoterapii.

W uzasadnionym klinicznie przypadku można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg na stosowanie produktu złożonego, biorąc pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie tętnicze wywierane przez olmesartanu medoksomil występuje po upływie około 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1). Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji.

Zalecana dawka produktu leczniczego Osaver HCT to jedna tabletki na dobę.

Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania 20 mg lub 40 mg olmesartanu medoksomilu w monoterapii.

Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 25 mg lub 40 mg + 25 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu złożonego Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 12,5 mg.

Dla wygody, pacjenci przyjmujący olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd w postaci oddzielnych tabletek mogą otrzymywać produkt leczniczy Osaver HCT zawierający te same dawki substancji czynnych.

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

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest taka sama dawka produktu złożonego jak u pacjentów dorosłych. Należy ściśle monitorować ciśnienie krwi.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min), maksymalna dawka olmesartanu wynosi 20 mg na dobę, z uwagi na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem większych dawek w tej grupie pacjentów. Zalecana jest okresowa kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazany we wszystkich stopniach zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4. i 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ścisłe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi i czynności nerek jest wskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 20 mg raz na dobę. Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Produktu leczniczego Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Produktu leczniczego Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Produktu leczniczy Osaver HCT nie należy stosować u pacjentów z cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego osaver HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Tabletkę należy połykać popijając dostateczną ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki nie należy żuć. Tabletkę powinna być przyjmowana o tej samej porze każdego dnia.

Produkt leczniczy Osaver HCT można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub jakiegokolwiek inne substancje będące pochodnymi sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu).
- Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazany we wszystkich stopniach zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4. i 5.2).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia.
- Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Cholestaza i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Osaver HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Niedobór objętości płynów w krążeniu

Objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki, może wystąpić u pacjentów z niedoborem objętości płynów w krążeniu i (lub) obniżonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Osaver HCT.

##### Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

##### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

##### Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Produktu leczniczego Osaver HCT nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min) (patrz punkty 4.3).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min), maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg na dobę. W związku z tym produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 w tej grupie pacjentów należy stosować z zachowaniem ostrożności. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. W przypadku widocznego nasilania się zaburzeń czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego.

Produkt leczniczy Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazany we wszystkich stadiach zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4. i 5.2).

Brak doświadczeń dotyczących leczenia skojarzonego olmesartanem medoksomilem z hydrochlorotiazylem u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka maksymalna olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg na dobę.

Niewielkie zmiany równowagi płynów i elektrolitów występujące w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego Osaver HCT o mocy 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Osaver HCT o mocy 40 mg + 12,5 mg lub 40 mg + 25 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Osaver HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkty 4.3 i 5.2).

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

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

#### Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego też u tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Osaver HCT.

#### Wpływ na metabolizm i czynność wewnątrzwydzielniczą

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

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

U niektórych pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

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

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

### Zaburzenia elektrolitowe

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

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

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

Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu leczniczego Osaver HCT, na receptory angiotensyny II (AT<sub>1</sub>), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem leczniczym Osaver HCT (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przejściowe, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być ukryta nadczynność przytarczyc. W tej sytuacji należy przerwać podawanie leku i przeprowadzić badanie czynności przytarczyc.

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

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

### Lit

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających antagonistów receptora angiotensyny II i tiazyd w połączeniu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Osaver HCT oraz litu (patrz punkt 4.5).

### Enteropatia o typie celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil, w okresie od kilku miesięcy do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową, opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem medoksomilem, oraz w przypadku braku innych oczywistych etiologii, należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem medoksomilem i nie należy go wznowiać. Jeśli biegunka nie minie w ciągu tygodnia po przerwaniu leczenia, należy rozważyć dalsze specjalistyczne porady (np. gastroenterolog).

### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórna z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym zaprzestaniu stosowania produktu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### Różnice etniczne

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

### Test antydopingowy

Hydrochlorotiazyd zawarty w produkcie leczniczym może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. O ile terapia przy użyciu antagonistów receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leki przeciwnadciśnieniowe na leki o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie przy użyciu antagonistów receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować terapię zastępczą (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### Ostra toksyczność na układ oddechowy

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

### Inne

Obecność miażdżycy u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą niedokrwinną naczyń mózgowych powoduje ryzyko zawału mięśnia sercowego lub udaru w wyniku nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazylu mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem. Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się układowego tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Możliwe interakcje dotyczące produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd

#### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

##### *Lit*

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub rzadko antagonistów receptora angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy toksyczności litu. Dodatkowo, klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów i w związku z tym ryzyko zatrucia litem może rosnąć. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Osaver HCT i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Baklofen*

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę), inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego takie skojarzenie należy podawać ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć ocenę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające wzięcia pod uwagę

##### *Amifostyna*

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

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

##### *Alkohol, barbiturany, opioidy lub leki przeciwdepresyjne*

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

### Możliwe interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu

#### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

##### *Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II lub aliskiren*

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

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu*

W oparciu o doświadczenia ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna uważa się, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas lub innych leków (np. heparyna, inhibitory ACE), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania leków, które wpływają na stężenie potasu, w skojarzeniu z produktem leczniczym Osaver HCT, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi.



### *Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe*

Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodoru jako substancji wiążącej kwasy żółciowe zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe i maksymalne stężenie olmesartanu w osoczu krwi oraz skraca okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ). Podanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru zmniejsza interakcję tych produktów. Należy rozważyć podawanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 5.2).

### Dodatkowe informacje

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

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

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

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

### Możliwe interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu

#### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

#### Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

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

### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

#### Sole wapnia

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

#### Żywność - kolestyraina i kolestypol

W obecności żywic jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone.

#### Glikozydy naparstnicy

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

#### Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

Okresowa kontrola stężenia potasu we krwi i badanie EKG zalecane są podczas podawania produktu leczniczego Osaver HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu we krwi (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwartmiczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (w tym niektóre leki przeciwartmiczne), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).

- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

*Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

*Leki o działaniu przeciwcholinergicznym (np. atropina, biperyden)*

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

*Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

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

*Metformina*

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

*Beta-adrenolityki i diazoksyd*

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

*Aminy presyjne (np. noradrenalina)*

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

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

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

*Amantadyna*

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

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

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

*Salicylany*

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

*Metylodopa*

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

*Cyklosporyna*

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

*Tetracykliny*

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża (patrz punkt 4.3)

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

### *Olmесartan medoksomil*

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

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów konwertazy angiotensyny stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia takiego ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka odnośnie antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3.).

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

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

### *Hydrochlorotiazyd*

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi oraz może powodować u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

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

### Karmienie piersią

#### *Olmесartan medoksomil*

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

### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach przenika do mleka kobiet. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodujących intensywną diurezę mogą hamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Osaver HCT podczas karmienia piersią. Jeśli produkt leczniczy Osaver HCT stosowany jest podczas karmienia piersią, należy podawać możliwie najmniejsze dawki.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Osaver HCT może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub zmęczenie, co może zaburzać zdolność reakcji.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia skojarzonego olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazylem należą bóle głowy (2,9%), zawroty głowy (1,9%) i zmęczenie (1,0%).

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

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyl, obserwowane podczas badań klinicznych oraz badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, jak również zgłaszane spontanicznie. Ponadto, przedstawiono działania niepożądane poszczególnych substancji czynnych: olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazylu, na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyn
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie ślinianek			Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)			Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia aplastyczna			Rzadko
	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna			Rzadko
	Leukopenia			Rzadko
	Neutropenia/ Agranulocytoza			Rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne		Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt			Niezbyt często
	Glukozuria			Często
	Hiperkalcemia			Często
	Hipercholesterolemia	Niezbyt często		Bardzo często
	Hiperglikemia			Często
	Hiperkaliemia		Rzadko	
	Hipertriglicydemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hiperurykemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hipochloremia			Często
	Zasadowica hipochloremiczna			Bardzo rzadko
	Hipokaliemia			Często
	Hipomagnezemia			Często
	Hiponatremia			Często
	Hiperamylazemia			Często
Zaburzenia psychiczne	Apatia			Rzadko
	Depresja			Rzadko
	Niepokój ruchowy			Rzadko
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Dezorientacja			Często
	Drgawki			Rzadko
	Zaburzenia świadomości (np. utrata przytomności)	Rzadko		
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyd
	Ból głowy	Często	Często	Rzadko
	Utrata apetytu			Niezbyt często
	Parestezja			Rzadko
	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często		
	Senność	Niezbyt często		
	Omdlenie	Niezbyt często		
Zaburzenia oka	Zmniejszenie łzawienia			Rzadko
	Przemijające zaburzenia ostrości wzroku			Rzadko
	Nasilenie istniejącej krótkowzroczności			Niezbyt często
	Ostra krótkowzroczność, wtórna ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			Częstość nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką			Częstość nieznana
	Ksantopsja			Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa		Niezbyt często	
	Zaburzenia rytmu			Rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość			Rzadko
	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)			Rzadko
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		Niezbyt często
	Zakrzepica			Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	
	Duszność			Rzadko
	Śródmiąższowe zapalenie płuc			Rzadko
	Zapalenie gardła		Często	
	Obrzęk płuc			Rzadko
	Niewydolność oddechowa			Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej nosa		Często	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	Często
	Zaparcie			Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyn
	Biegunka	Niezbyt często	Często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	
	Podrażnienie błony śluzowej żołądka			Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit		Często	
	Wzdęcie			Często
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie trzustki			Rzadko
	Porażenna niedrożność jelit			Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Enteropatia o typie celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego			Rzadko
	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)			Rzadko
	Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*		Częstość nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Skórne reakcje anafilaktyczne			Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	
	Reakcje skórne o typie tocznia rumieniowatego			Rzadko
	Wyprysk	Niezbyt często		
	Rumień			Niezbyt często
	Wysypka		Niezbyt często	
	Reakcje nadwrażliwości na światło			Niezbyt często
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Uaktywnienie skórniego tocznia rumieniowatego			Rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyn
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często		
	Zapalenie stawów		Często	
	Bóle pleców	Niezbyt często	Często	
	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	
	Oslabienie mięśni			Rzadko
	Bóle mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Bóle kończyn	Niezbyt często		
	Niedowład			Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bóle kostne		Często	
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Rzadko	
	Krwimocz	Niezbyt często	Często	
	Śródmiąższowe zapalenie nerek			Rzadko
	Niewydolność nerek		Rzadko	
	Zaburzenia czynności nerek			Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zakażenia dróg moczowych		Często	
	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często		Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Niezbyt często	
	Bóle w klatce piersiowej	Często	Często	
	Obrzęk twarzy		Niezbyt często	
	Zmęczenie	Często	Często	
	Gorączka			Rzadko
	Objawy grypopodobne		Często	
	Letarg		Rzadko	
	Złe samopoczucie	Rzadko	Niezbyt często	
	Ból		Często	
	Obrzęk obwodowy	Często	Często	
Badania diagnostyczne	Oslabienie	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia wapnia we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko	Często
	Zwiększenie stężenia		Często	



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu	Olmesartan medoksomil	Hydrochlorotiazyn
	fosfokinazy kreatynowej we krwi			
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie wartości hematokrytu	Rzadko		
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia lipidów we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Często	Często
	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko		
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	

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

Zgłaszano pojedyncze przypadki występowania rabdomiolizy związane czasowo z przyjmowaniem antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

*Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry.*

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02 - 222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## 4.9 Przedawkowanie

Brak dokładnych danych dotyczących skutków oraz leczenia przedawkowania produktu leczniczego Osaver HCT. Pacjenta należy ściśle monitorować, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów. Do sugerowanych metod postępowania należy indukowanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może być użyteczne w leczeniu przedawkowania. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić niedobory soli i płynów wewnątrznaczyniowych.

Najbardziej prawdopodobne skutki przedawkowania olmesartanu medoksomilu to niedociśnienie i tachykardia; może również wystąpić bradykardia. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania to nudności i senność. Hipokaliemia może prowadzić do skurczów mięśni i (lub) nasilenia zaburzeń rytmu serca związanych z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych leków przeciwarytmicznych.

Nie ustalono, czy istnieje możliwość usuwania olmesartanu i hydrochlorotiazydu przez hemodializę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, blokery receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA08

#### Mechanizm działania/ działanie farmakodynamiczne

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

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny.

#### *Olmesartan medoksomil*

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczynioruchowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron, odgrywającym istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Efekty działania angiotensyny II obejmują skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wytwarzania i uwalniania aldosteronu, pobudzenie pracy serca i wchłanianie zwrotne sodu w nerkach. Olmesartan hamuje działanie angiotensyny II (skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu) poprzez blokowanie jej wiązania z receptorem AT<sub>1</sub> w tkankach mięśni gładkich i nadnerczy. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła i szlaku produkcji angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu względem receptorów angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) prowadzi do wzrostu w osoczu stężenia reniny i angiotensyny I i II oraz spadku osoczowego stężenia aldosteronu.

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

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i płynne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Podawanie olmesartanu medoksomilu raz na dobę prowadziło do

podobnego obniżenia ciśnienia krwi, jak podawanie tej samej całkowitej dawki w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Przy ciągłym leczeniu maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie krwi zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia.

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

Badanie ROADMAP (ang. Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) z udziałem 4447 pacjentów z cukrzycą typu 2, z normoalbuminurią i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zostało zaprojektowane w celu ustalenia czy leczenie olmesartanem medoksomilem może opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii. W trakcie trwającej średnio 3,2 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan medoksomil lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, poza inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny II.

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do czasu wystąpienia mikroalbuminurii, na korzyść olmesartanu medoksomilu. Po uwzględnieniu różnic w odniesieniu do ciśnienia tętniczego zmniejszenie tego ryzyka nie było już statystycznie istotne. U 8,2% (178 z 2160) pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan medoksomil i 9,8% (210 z 2139) pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiła mikroalbuminuria.

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

W randomizowanym badaniu ORIENT (ang. Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) oceniającym wpływ olmesartanu na nerkowe i sercowo-naczyniowe punkty końcowe uczestniczyło 577 pacjentów z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią, z Japonii i Chin, których losowo przydzielono do grup. W trakcie trwającej średnio 3,1 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan medoksomil lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE.

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

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm hipotensyjnego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu

prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, wzrostu aktywności reniny w osoczu i wzrostu wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji zwiększonej utraty potasu i wodorowęglanów z moczem i spadku stężenia potasu w surowicy krwi. W oddziaływaniu renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego łączne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II prowadzi do odwrócenia utraty potasu związanej z tiazydowymi lekami moczopędnymi. W przypadku hydrochlorotiazydu początek działania moczopędnego występuje po około 2 godzinach od podania leku, maksymalny efekt po około 4 godzinach, natomiast jego działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd powoduje addycyjne obniżenie ciśnienia krwi, które nasila się wraz ze wzrostem dawki każdej z substancji czynnych. Podczas połączonych badań kontrolowanych placebo z użyciem dawek 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd, obserwowano średnie zmniejszenie minimalnego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego (po korekcie względem placebo) odpowiednio o 12/7 mmHg i 16/9 mmHg. Wiek i płeć nie miały klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną olmesartanem medoksomil / hydrochlorotiazydem.

Podawanie hydrochlorotiazydu w dawkach 12,5 mg i 25 mg u pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym ciśnieniem przy użyciu olmesartanu medoksomilu 20 mg w monoterapii spowodowało dodatkowe zmniejszenie w ciągu 24 godzin ciśnienia skurczowego/rozkurczowego mierzonego ambulatoryjnie odpowiednio o 7/5 mmHg i 12/7 mmHg, w porównaniu z wartościami wyjściowymi uzyskanymi podczas terapii przy użyciu samego olmesartanu medoksomilu. Dodatkowe obniżenie minimalnego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego w porównaniu z wartościami wyjściowymi, mierzone metodami konwencjonalnymi, wynosiło odpowiednio 11/10 mmHg i 16/11 mmHg.

Skuteczność leczenia skojarzonego przy użyciu olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu utrzymywała się podczas długotrwałego leczenia (przez rok). Zaprzeszanie stosowania olmesartanu medoksomilu (z hydrochlorotiazydem lub bez), nie powodowało wystąpienia nadciśnienia z odbicia.

Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd o mocy 40 mg + 12,5 mg i 40 mg + 25 mg badano w trzech badaniach klinicznych z udziałem 1482 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazydem w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego względem monoterapii z zastosowaniem olmesartanu medoksomilu w dawce 40 mg pierwszorzędownym parametrem skuteczności było średnie zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej. Po 8 tygodniach leczenia ciśnienie skurczowe/rozkurczowe zmniejszyło się o 31,9/18,9 mmHg w grupie pacjentów przyjmujących skojarzenie olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazydem w porównaniu do 26,5/15,8 mmHg w grupie pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil w monoterapii ( $p < 0,0001$ ).

W drugim podwójnie zaślepionym badaniu niekontrolowanym placebo, w fazie drugiej tego badania, zwiększanie dawki u pacjentów nie reagujących na monoterapię olmesartanem medoksomilem w dawce 40 mg polegające na przejściu na produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem w dawce 40 mg + 12,5 mg jak również przejście z produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem w dawce 40 mg + 12,5 mg na produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem w dawce 40 mg + 25 mg powodowało dalsze znaczące obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, co potwierdziło że zwiększanie dawki ma kliniczne znaczenie w poprawie kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

W drugim randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo oceniającym skuteczność dodania hydrochlorotiazydu w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie

było odpowiednio kontrolowane po 8 tygodniach monoterapii olmesartanem medoksoilem w dawce 40 mg, pacjenci albo kontynuowali leczenie olmesartanem medoksoilem w dawce 40 mg lub otrzymywali dodatkowo hydrochlorotiazyd w dawkach odpowiednio, 12,5 mg lub 25 mg przez kolejne 8 tygodni. Czwarta grupa wybrana losowo przyjmowała produkt złożony zawierający olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem w dawce 20 mg + 12,5 mg.

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

Porównanie pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem w dawce 20 mg + 12,5 mg z pacjentami otrzymującymi produkt złożony w dawce 40 mg + 12,5 mg wykazało statystycznie znaczącą różnicę w obniżeniu ciśnienia skurczowego o 2,6 mmHg na korzyść większej dawki produktu złożonego ( $p = 0,0255$ ) podczas gdy ciśnienie rozkurczowe obniżyło się o 0,9 mmHg. Dane z ambulatoryjnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi (ang. ABPM) opartej na średnich zmianach ciśnienia skurczowego/rozkurczowego w ciągu w 24 godzin (w czasie dnia i nocy) potwierdziły wyniki konwencjonalnych pomiarów ciśnienia.

W innym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu porównano skuteczność leczenia, produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem w dawce 20 mg + 25 mg z produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem w dawce 40 mg + 25 mg, pacjentów, u których po 8 tygodniach leczenia olmesartanem medoksoilem w dawce 40 mg nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

Po 8 tygodniach leczenia skojarzonego ciśnienie skurczowe/rozkurczowe znacząco się obniżyło w odniesieniu do wartości początkowych o 17,1/10,5 mmHg w grupie przyjmującej produkt złożony zawierający olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem w dawce 20 mg + 25 mg i o 17,4/11,2 mmHg w grupie przyjmującej produkt złożony zawierający olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem w dawce 40 mg + 25 mg. Różnica między dwoma leczonymi grupami nie była statystycznie istotna przy stosowaniu konwencjonalnych metod pomiaru ciśnienia tętniczego, co można wyjaśnić poprzez znany efekt odpowiedzi na stałą dawkę antagonistów receptora angiotensyny II, takich jak olmesartan medoksoil.

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

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksoil z hydrochlorotiazylem było w przybliżonym stopniu niezależne od wieku, płci czy statusu diabetologicznego.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry.*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100 000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

### *Inne informacje*

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

#### *Olmesartan medoskomil*

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

Średnie maksymalne osoczowe stężenie ( $C_{max}$ ) olmesartanu osiągane jest w ciągu około 2 godzin po podaniu doustnej dawki olmesartanu medoskomilu. Osoczowe stężenie olmesartanu rośnie w przybliżeniu liniowo wraz ze wzrostem pojedynczej dawki doustnej - aż do dawki około 80 mg.

Jedzenie ma minimalny wpływ na dostępność biologiczną olmesartanu i z tego powodu olmesartan medoskomil może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

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

Olmesartan wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza (99,7%), natomiast niewielka jest możliwość klinicznie znaczących interakcji podstawiania wiązań białkowych między olmesartanem, a innymi równocześnie podawanymi substancjami czynnymi tworzącymi silne wiązania z białkami (co

potwierdzono brakiem klinicznie istotnej interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Stopień wiązania olmesartanu z komórkami krwi nie ma znaczenia. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dawki dożylniej jest mała (16-29 l).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Po doustnym podaniu olmesartanu medoksomil w połączeniu z hydrochlorotiazydem średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazydu wynosi średnio 1,5 do 2 godzin od podania dawki leku. Hydrochlorotiazyd w 68% wiąże się z białkami osocza krwi, a jego rzeczywista objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

#### Metabolizm i eliminacja

##### *Olmесartan medoksomil*

Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zwykle 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo niski w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu, znakowanego węglem <sup>14</sup>C, 10-16% podanej radioaktywności wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę radioaktywności wykrywano w kale. Na podstawie układowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i poprzez wydalanie wątrobowo-żółciowe (około 60%). Cała wykryta radioaktywność pochodziła z olmesartanu. Nie wykryto żadnego innego istotnego metabolitu. Krążenie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, stosowanie tego leku u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po wielokrotnym doustnym podaniu olmesartanu okres półtrwania w końcowej eliminacji leku wahał się od 10 do 15 godzin. Stan stacjonarny osiągnąć był po podaniu pierwszych kilku dawek, a po 14 dniach ciągłego podawania leku nie obserwowano dalszej kumulacji. Klirens nerkowy leku wynosił około 0,5-0,7 l/h i był niezależny od dawki.

#### *Hydrochlorotiazyd*

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

#### *Produkt złożony olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazydem*

Dostępność ogólnoustrojowa hydrochlorotiazydu ulega zmniejszeniu o około 20%, jeśli podawany jest równocześnie z medoksomilem olmesartanu, jednakże ta umiarkowana redukcja nie ma znaczenia klinicznego. Kinetyka olmesartanu nie ulega zmianie podczas stosowania równocześnie z hydrochlorotiazydem.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

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

U pacjentów z nadciśnieniem krzywa AUC olmesartanu w stanie stacjonarnym zwiększa się u osób w podeszłym wieku o około 35% (wiek 65-75 lat) oraz o ok. 44% u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (w wieku  $\geq 75$  lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 4.2).

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek krzywa AUC olmesartanu w stanie równowagi wzrasta odpowiednio o 62%, 82% i 179% w łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach czynności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4).

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

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki wartości AUC dla olmesartanu były o 6% i 65% wyższe u pacjentów z odpowiednio łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła 0,26%, 0,34% i 0,41%, odpowiednio u zdrowych osób, pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Po doustnym podaniu dawek wielokrotnych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC dla olmesartanu była o około 65% większa niż u odpowiednio dobranych zdrowych ochotników. Średnie wartości  $C_{max}$  były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych ochotników. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu to 10 mg raz na dobę. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg raz na dobę. Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4).

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

#### Interakcje produktu leczniczego

##### *Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badanie toksyczności skojarzenia olmesartanu medoksomilu oraz hydrochlorotiazydu oceniano u szczurów i psów, w badaniu z użyciem wielokrotnych dawek doustnych podawanych przez okres do 6 miesięcy.

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

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



Badania genotoksyczności przy użyciu produktu złożonego zawierającego medoksomil olmesartanu i hydrochlorotiazyd oraz pojedynczych substancji czynnych leku nie pokazały jakichkolwiek dowodów na istnienie znaczącej klinicznie genotoksyczności.

Potencjalne działanie kancerogenne produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd nie było badane. Nie stwierdzono dowodów na istnienie działania kancerogennego olmesartanu podczas stosowania klinicznego.

Nie wykazano dowodów na teratogenne działanie u myszy i szczurów otrzymujących produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd. Jak można oczekiwać w odniesieniu do tej grupy leków, u szczurów obserwowano toksyczny wpływ na płód pod postacią znacznego zmniejszenia masy płodu, jeśli samicom podczas ciąży podawano olmesartan medoksomil w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Hydroksypropyloceluloza  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona-11  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Talk  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aluminium/Aluminium (OPA/Aluminium/PVC i folia aluminiowa)

Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

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

Osaver HCT, 20 mg + 12,5 mg: 23212

Osaver HCT, 20 mg + 25 mg: 23213

Osaver HCT, 40 mg + 12,5 mg: 23214

Osaver HCT, 40 mg + 25 mg: 23215

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.2016

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

05/2023