

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg

Tenzar Plus 20 mg/25 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olmesartanu medoxomilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Tenzar Plus 20 mg/25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olmesartanu medoxomilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 110,7 mg monohydrátu laktózy.

Tenzar Plus 20 mg/25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 98,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg sú červenkastožlté okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 8,5 mm, s označením C22 na jednej strane.

Tenzar Plus 20 mg/25 mg sú ružovkasté okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 8,5 mm, s označením C24 na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Fixná kombinácia Tenzar Plus je indikovaná pre dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným olmesartanom medoxomilom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

*Dospelí*

Tenzar Plus nie je určený na počiatočnú terapiu, ale pre pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným olmesartanom medoxomilom v dávke 20 mg.

Tenzar Plus sa užíva jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

Ak to vyžaduje klinický stav pacienta, je možné zvážiť priamu zmenu z monoterapie olmesartanom medoxomilom v dávke 20 mg na fixnú kombináciu s hydrochlórtiazidom. Treba vziať do úvahy, že antihypertenzný účinok olmesartanu medoxomilu je maximálny asi 8 týždňov po počiatočnej terapii (pozri časť 5.1).

Výber dávky jednotlivých zložiek je odporúčaný nasledovne:

20 mg olmesartanu medoxomilu/12,5 mg hydrochlórtiazidu sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným olmesartanom medoxomilom v dávke 20 mg.

20 mg olmesartanu medoxomilu/25 mg hydrochlórtiazidu sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný 20 mg olmesartanom medoxomilom/12,5 mg hydrochlórtiazidom.

#### *Starší ľudia (65 rokov a viac)*

U starších ľudí sa odporúča rovnaké dávkovanie fixnej kombinácie ako u dospelých.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min), ktorí užívajú Tenzar Plus, sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Tenzar Plus je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie pečene*

Tenzar Plus sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4, 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča počiatočná dávka 10 mg olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne a maximálna denná dávka nemá prekročiť 20 mg. Odporúča sa dôsledné monitorovanie krvného tlaku a funkcie obličiek u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí sú liečení diuretikami a/alebo inými antihypertenzívami. Nie sú žiadne skúsenosti s olmesartanom medoxomilom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Tenzar Plus sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 5.2), s cholestázou a obštrukciou žlčových ciest (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Tenzar Plus sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov vzhľadom na nedostatok údajov o jeho bezpečnosti a účinnosti.

#### Spôsob podávania:

Tabletu treba prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. zapíť jedným pohárom vody). Tableta sa nesmie žuť a má sa užívať každý deň v rovnakom čase.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (vzhľadom na to, že hydrochlórtiazid je derivát sulfónamidu).

Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia, hyponatriémia a symptomatická hyperurikémia.

Ťažká porucha funkcie pečene, cholestáza a obštrukcia žlčových ciest.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné používanie Tenzaru Plus s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Deplécia intravaskulárneho objemu:

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka, ktorý vznikol ako dôsledok intenzívnej diuretickej liečby, dietetického obmedzenia príjmu solí, hnačky alebo vracania, môže vzniknúť zvlášť po prvej dávke symptomatická hypotenzia. Pred podaním Tenzaru Plus je potrebné tieto podmienky upraviť.

##### Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón:

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálna funkcia závisia najmä na aktivite systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo ochorením obličiek, vrátane renálnej arteriálnej stenózy), terapia liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, býva spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním.

##### Renovaskulárna hypertenzia:

Počas terapie liekmi ovplyvňujúcimi systém renín-angiotenzín-aldosterón existuje zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo so stenózou renálnej artérie u pacientov s jednou funkčnou obličkou.

##### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek:

Tenzar Plus sa nemá podávať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30 \text{ ml/min}$ ,  $< 60 \text{ ml/min}$ ) nie je potrebná úprava dávky. Avšak u týchto pacientov sa má Tenzar Plus podávať s opatrnosťou a odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže vzniknúť azotémia spojená s podávaním tiazidových diuretík.

Ak sa potvrdí progresívna porucha funkcie obličiek, je potrebné liečbu starostlivo prehodnotiť a zvážiť prerušenie diuretickej liečby.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Tenzaru Plus u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

##### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

##### Porucha funkcie pečene:

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s liečbou olmesartanom medoxomilom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Navyše malé zmeny objemu a elektrolytovej rovnováhy počas terapie tiazidmi môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene. Preto je potrebná zvýšená starostlivosť u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2). Podávanie Tenzaru Plus u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, s cholestázou a s biliárnou obštrukciou je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia:

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s aortálnou stenózou alebo stenózou mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, rovnako ako u iných liečiv s vazodilatačným účinkom.

Primárny aldosteronizmus:

Pacienti s primárnym aldosteronizmom zvyčajne neodpovedajú na antihypertenzíva, ktorých mechanizmom účinku je inhibícia renín-angiotenzínového systému. Podávanie Tenzaru Plus sa preto u týchto pacientov neodporúča.

Metabolické a endokrinné účinky:

Terapia tiazidmi môže zhoršiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík (pozri časť 4.5). Počas terapie tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

Známe nežiaduce účinky spojené s terapiou tiazidmi sú zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo záchvat dny.

Nerovnováha elektrolytov:

Ako u všetkých pacientov liečených diuretikami je potrebná pravidelná kontrola sérových elektrolytov vo vhodných intervaloch.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu objemu tekutín alebo nerovnováhu elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi nerovnováhy elektrolytov a tekutiny sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kĺbe, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie (pozri časť 4.8).

Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, so zvýšenou diurézou, u pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo ACTH (pozri časť 4.5).

Naopak, v dôsledku antagonizmu receptorov (AT<sub>1</sub>) angiotenzínu-II cez olmesartan medoxomil, ktorý tvorí zložku Tenzaru Plus, môže vzniknúť hyperkaliémia, najmä pri súčasnej poruche funkcie obličiek a/alebo srdcovom zlyhaní a pri diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča primerané kontrolovanie hladiny draslíka v sére. Diuretiká šetriace draslík, náhrady draslíka a draslík obsahujúce soli alebo iné lieky na zvýšenie sérových hladín draslíka (napr. heparín), sa majú súbežne s Tenzarom Plus podávať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Nie je žiadny dôkaz, že olmesartan medoxomil môže redukovať alebo brániť vzniku diuretikami indukovanej hyponatriémie. Deficit chloridov je zvyčajne mierny a nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie kalcia močom a spôsobovať tak intermitentné a mierne zvýšenie sérovej hladiny kalcia bez známych prejavov poruchy kalciového metabolizmu. Hyperkaliémia môže byť prejavom skrytého hyperparatyroidizmu. Liečbu tiazidmi treba prerušiť pred vyšetrením funkcie prištítnnej žľazy.

Tiazidy môžu zvyšovať exkréciu magnézia močom, čo sa môže prejaviť hypomagneziémiou.

V horúcom počasí sa u edematózných pacientov môže prejaviť dilučná hyponatriémia.

### Lítium:

Súbežné podávanie Tenzaru Plus s lítiom sa, rovnako ako u iných antagonistov receptorov angiotenzínu II, v kombinácii s tiazidom neodporúča (pozri časť 4.5).

### Enteropatia podobná sprue

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená chronická hnačka s významným úbytkom hmotnosti u pacientov, ktorí užívali olmesartan niekoľko mesiacov až rokov, pravdepodobne spôsobená lokálnou reakciou oneskorenej precitlivenosti. Biopsie čreva u týchto pacientov často ukázali atrofiu klkov. Ak u pacienta vzniknú tieto príznaky počas liečby olmesartanom a nie je zjavná iná etiológia, liečba olmesartanom musí byť okamžite ukončená a nesmie sa obnoviť. Ak sa hnačka nezlepší v priebehu jedného týždňa po vysadení liečby, je nutná konzultácia s ďalším špecialistom (napr. gastroenterológom).

### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom:

Hydrochlórtiazid, sulfónamid, môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej prechodnej myopii a akútnemu glaukómu so zatvoreným uhlom. Symptómy zahŕňajú akútne zníženie zrakovej ostrosti alebo bolesti očí a väčšinou sa vyskytnú v priebehu hodín až týždňov po začiatku liečby. Neliečený glaukóm so zatvoreným uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončenie liečby hydrochlórtiazidom tak rýchlo ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchly lekársky alebo chirurgický zákrok. Rizikovým faktorom pre rozvoj akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom môže byť anamnéza alergie na sulfónamidy alebo penicilín.

### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Tenzar Plus sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

### Etnické rozdiely:

Rovnako ako u iných antagonistov receptorov angiotenzínu II, účinok olmesartanu medoxomilu na znižovanie krvného tlaku je o niečo nižší u populácie čiernej pleti ako u pacientov inej než čiernej pleti. Príčinou je pravdepodobne vyššia prevalencia nízkorenínového statusu u populácie čiernej pleti s hypertenziou.

### Antidopingové testy:

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívny analytický výsledok antidopingových testov.

#### Gravidita:

Terapia antagonistami receptorov angiotenzínu II sa nemá začínať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie v liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť na alternatívnu liečbu iným antihypertenzívom, ktoré má potvrdený bezpečný profil pre použitie v gravidite. Ak je gravidita potvrdená liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna terapia (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Iné:

Pri arterioskleróze, u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením vždy existuje riziko, že nadmerné zníženie krvného tlaku môže vyvolať infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

Hypersenzitívne reakcie na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť s vyššou pravdepodobnosťou u pacientov s alergiou alebo bronchiálnou astmou v anamnéze, môžu sa však vyskytnúť aj u pacientov bez tejto anamnézy.

Pri podávaní tiazidových diuretik bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erytematosus.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Možné interakcie, ktoré súvisia s podaním olmesartanu medoxomilu v kombinácii s hydrochlórtiazidom:*

#### ***Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča***

##### *Lítium:*

Bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a zriedkavo s antagonistami receptorov angiotenzínu II. Okrem toho renálny klírens lítia je znížený účinkom tiazidov, a preto riziko toxicity lítia môže byť zvýšené. Z tohto dôvodu sa užívanie Tenzaru Plus v kombinácii s lítiom neodporúča (pozri časť 4.4). Pokiaľ je užívanie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôsledné monitorovanie hladín lítia v sére.

#### ***Súbežné užívanie, ktoré si vyžaduje opatrnosť***

##### *Baklofén:*

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

##### *Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID):*

NSAID (t.j. kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň), COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu znížiť antihypertenzný účinok tiazidových diuretik a antagonistov receptorov angiotenzínu II.

U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší ľudia s poruchou funkcie obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklo-oxygenázu, môže spôsobiť ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní kombinácie, hlavne u starších ľudí.

Pacienti majú mať dostatočný príjem tekutín a má sa zväziť monitorovanie funkcie obličiek na začiatku súbežnej liečby a potom periodicky počas liečby.

### ***Súbežné užívanie, ktoré treba zvážiť***

#### *Amifostín:*

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

#### *Iné antihypertenzíva:*

Súbežné užívanie iných antihypertenzív môže zosilniť antihypertenzný účinok Tenzaru Plus.

#### *Alkohol, barbituráty, narkotiká alebo antidepresíva:*

Môžu potenciovať vznik ortostatickej hypotenzie.

#### *Možné interakcie, ktoré súvisia s olmesartanom medoxomilom:*

### ***Súbežné podávanie, ktoré sa neodporúča***

#### *ACE inhibítory, blokátory receptoru angiotenzínu II alebo aliskirén:*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### *Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:*

Na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súbežné užívanie diuretik šetriacich draslík, náhrad draslíka, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín, ACE inhibítory), môže viesť k zvýšeniu hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4). Ak sa podávajú súbežne s Tenzarom Plus lieky, ktoré ovplyvňujú hladinu draslíka, odporúča sa monitorovanie plazmatickej hladiny draslíka.

#### *Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľčové kyseliny:*

Súbežné podávanie kolesevelamu hydrochloridu, liečiva ktoré sa viaže na žľčové kyseliny a odvádza ich z tela, znižuje systémovú expozíciu a maximálne plazmatické koncentrácie olmesartanu a znižuje  $t_{1/2}$ . Podávanie olmesartanu medoxomilu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamu hydrochloridu zníži účinok interakcie týchto liečiv. Preto sa má zvážiť podanie olmesartanu medoxomilu aspoň 4 hodiny pred podaním dávky kolesevelamu hydrochloridu (pozri časť 5.2).

### *Ďalšie informácie*

Po liečbe antacidami (hydroxid horečnato-hlinitý) sa pozorovala mierna redukcia biologickej dostupnosti olmesartanu.

Olmесartan medoxomil nemal žiadny významný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo na farmakokinetiku digoxínu.

Súbežné podávanie olmesartanu medoxomilu spolu s pravastatínom zdravým dobrovoľníkom nemalo žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku oboch látok.

Olmесartan nemal žiadne klinicky významné inhibičné účinky na enzýmy ľudskeho cytochrómu P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 *in vitro* a nemal žiadne alebo mal minimálne indukčné účinky na aktivitu cytochrómu P450 u potkana. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie medzi olmesartanom a liekmi, ktoré sa metabolizujú horeuvedenými enzýmami cytochrómu P450.

#### *Možné interakcie, ktoré súvisia s hydrochlórtiazidom:*

### ***Súbežné podávanie, ktoré sa neodporúča***

#### *Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:*

Deplečný účinok hydrochlórtiazidu na draslík (pozri časť 4.4) môže byť potenciovaný súbežným podávaním iných liekov spôsobujúcich úbytok draslíka a hypokaliémiu (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G, deriváty kyseliny salicylovej). Preto sa takéto súbežné podávanie neodporúča.

### ***Súbežné užívanie, ktoré si vyžaduje opatrnosť***

#### *Kalciové soli:*

V dôsledku zníženého vylučovania môžu tiazidové diuretiká zvýšiť hladinu kalcia v sére. Ak musia byť podávané náhrady vápnika, je nutné monitorovať hladiny vápnika a na základe toho upraviť dávkovanie vápnika.

#### *Cholestyramín a cholestipolové živice:*

Absorpcia hydrochlórtiazidu je zhoršená v prítomnosti živicových iónomeničov.

#### *Srdcové glykozidy:*

Hypokaliémia alebo hypomagneziémia indukovaná tiazidmi môže urýchliť nástup digitálisom indukovanej srdcovej arytmie.

#### *Lieky ovplyvnené poruchami draslíka v sére:*

Ak je Tenzar Plus podávaný s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami hladiny draslíka v sére (napr. srdcové glykozidy a antiarytmiká) a s nasledujúcimi liekmi, ktoré indukujú *torsades de pointes* (ventrikulárnu tachykardiu) (vrátane niektorých antiarytmik), odporúča sa periodické monitorovanie hladiny draslíka v sére a EKG; hypokaliémia je predispozičným faktorom ventrikulárnej tachykardie (*torsades de pointes*):

- Antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid).
- Antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín IV, halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín IV).

#### *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín):*

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrových svalov môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom.

#### *Lieky s anticholinergickým účinkom (napr. atropín, biperidén):*

Zvýšenie biologickej dostupnosti diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a spomalením vyprázdňovania žalúdka.

#### *Antidiabetiká (perorálne a inzulín):*

Liečba tiazidmi môže ovplyvniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4).

#### *Metformín:*

Metformín sa má užívať s opatrnosťou, vzhľadom na riziko laktátovej acidózy indukovanej možným zlyhaním funkcie obličiek spojeným s hydrochlórtiazidom.

#### *Betablokátory a diazoxid:*

Hyperglykemický účinok beta-blokátorov a diazoxidu môže byť zvýšený tiazidmi.

#### *Presorické amíny (napr. noradrenalín):*

Účinok presorických amínov môže byť znížený.



*Lieky používané na liečbu dny (napr. probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol):*

Pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať sérovú hladinu kyseliny močovej, môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurických liekov. Môže byť potrebné zvýšenie dávky probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidov môže zvýšiť incidenciu hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

*Amantadín:*

Tiazidy môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov vyvolaných amantadínom.

*Cytotoxické látky (napr. cyklofosfamid, metotrexát):*

Tiazidy môžu znižovať renálnu exkréciu cytotoxických liekov a zvyšovať ich myelosupresívne účinky.

*Salicyláty:*

Pri podávaní vysokých dávok salicylátov môže hydrochlórtiazid zvýšiť toxický účinok salicylátov na centrálny nervový systém.

*Metyldopa:*

Pri súbežnom podávaní hydrochlórtiazidu a metyldopy boli hlásené ojedinelé prejavy hemolytickej anémie.

*Cyklosporín:*

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií podobných dne.

*Tetracyklíny:*

Súbežné podávanie tetracyklínov a tiazidov zvyšuje riziko tetracyklínom indukovaného zvýšenia hladiny urey. Táto interakcia sa pravdepodobne nevzťahuje na doxycyklín.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita (pozri časť 4.3):

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek tohto lieku na graviditu, užívanie Tenzaru Plus sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Užívanie Tenzaru Plus je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

*Olmესartan medoxomil:*

Užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3. a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Keďže nie sú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptorov angiotenzínu II, podobné riziká môžu existovať aj pre túto skupinu liekov.

Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátorom receptoru angiotenzínu nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečný profil pri použití v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna terapia.

Je známe, že liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra pôsobí toxicky na ľudský plod (zníženie funkcie obličiek, vyvoláva oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a na novorodenca (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri tiež časť 5.3

„Predklinické údaje o bezpečnosti“).

Ak bola pacientka liečená antagonistami receptorov angiotenzínu II od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie obličkových funkcií a lebky plodu.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty receptorov angiotenzínu II, majú byť dôsledne monitorované kvôli výskytu hypotenzie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

*Hydrochlórtiazid:*

Skúsenosti s liečbou hydrochlórtiazidom počas gravidity sú obmedzené, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a spôsobiť u plodu a novorodenca prejavy ako ikterus, poruchu rovnováhy elektrolytov a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii vzhľadom na riziko zníženia plazmatického objemu a placentárnej hypoperfúzie bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať na liečbu esenciálnej hypertenzie u tehotných žien okrem zriedkavých situácií, kedy nemôže byť použitá iná terapia.

Dojčenie

*Olmесartan medoxomil:*

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o užívaní Tenzaru Plus počas dojčenia, Tenzar Plus sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s potvrdeným bezpečnostným profilom najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dojčaťa.

*Hydrochlórtiazid:*

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka v malých množstvách. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu zastaviť tvorbu mlieka.

Užívane Tenzaru Plus sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Tenzar Plus užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tenzar plus má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich antihypertenzíva sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo únava, ktoré môžu zhoršiť schopnosť reagovať.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby Tenzarom Plus sú bolesť hlavy (2,9 %), závrat (1,9 %) a únava (1,0 %).

Hydrochlórtiazid môže spôsobiť alebo zhoršiť objemovú depléciu, ktorá môže viesť k elektrolytovej nerovnováhe (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách zahrňujúcich 1155 pacientov liečených kombináciou olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid pri dávkach 20/12,5 mg alebo 20/25 mg a 466 pacientov liečených placebom po dobu až 21 mesiacov, celková frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pri liečbe kombináciou olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid bola podobná ako pri placebe. Počet prerušení terapie z dôvodu nežiaducich účinkov bol taktiež podobný pre olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) a pre placebo (3%). Zdá sa, že frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pre olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid v porovnaní s placebom nesúvisí s vekom (< 65 rokov versus ≥ 65 rokov), pohlavím alebo rasou, aj keď frekvencia závratov bolo o niečo vyššia u pacientov vo veku ≥ 75 rokov.

Navyše, bezpečnosť Tenzaru Plus vo vysokých dávkach bola skúmaná v klinických štúdiách u 3709 pacientov liečených kombináciou olmesartan medoxomil s hydrochlórtiazidom v dávkach so silou 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg.

Nežiaduce účinky Tenzaru Plus hlásené v rámci klinických štúdií, postregistračných štúdií bezpečnosti a zo spontánnych hlásení sú zhrnuté v tabuľke nižšie, rovnako ako nežiaduce účinky jednotlivých zložiek olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu, ktoré sú založené na známom bezpečnostnom profile týchto liečiv.

Na klasifikáciu častosti výskytu nežiaducich účinkov je použitá nasledujúca terminológia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce účinky	Častosť výskytu		
		Tenzar Plus	Olmesartan	HCTZ
Infekcie a nákazy	Sialadenitída			Zriedkavé
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)			Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Aplastická anémia			Zriedkavé
	Depresia kostnej drene			Zriedkavé
	Hemolytická anémia			Zriedkavé
	Leukopénia			Zriedkavé
	Neutropénia/Agranulocytóza			Zriedkavé
	Trombocytopénia		Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Anafylaktické reakcie		Menej časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia			Menej časté
	Glykozúria			Časté
	Hyperkalciémia			Časté
	Hypercholesterolémia	Menej časté		Veľmi časté
	Hyperglykémia			Časté
	Hyperkaliémia		Zriedkavé	
	Hypertriglyceridémia	Menej časté	Časté	Veľmi časté
	Hyperurikémia	Menej časté	Časté	Veľmi časté
	Hypochlorémia			Časté

	Hypochloremická alkalóza			Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia			Časté
	Hypomagneziémia			Časté
	Hyponatriémia			Časté
	Hyperamylazémia			Časté
Psychické poruchy	Apatia			Zriedkavé
	Depresia			Zriedkavé
	Nepokoj			Zriedkavé
	Poruchy spánku			Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Stav zmätenia			Časté
	Krče			Zriedkavé
	Poruchy vedomia (ako je strata vedomia)	Zriedkavé		
	Závrat/točenie hlavy	Časté	Časté	Časté
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	Zriedkavé
	Strata chuti do jedla			Menej časté
	Parestézia			Zriedkavé
	Posturálne závraty	Menej časté		
	Somnolencia	Menej časté		
	Synkopa	Menej časté		
Poruchy oka	Znížená tvorba slz			Zriedkavé
	Prechodné rozmazané videnie			Zriedkavé
	Zhoršenie už existujúcej myopie			Menej časté
	Akútna myopia, akútny glaukóm so zatvoreným uhlom			Neznáme
	Choroidálna efúzia			Neznáme

	Xantopsia			Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Závrat	Menej časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angína pectoris		Menej časté	
	Srdcová arytmia			Zriedkavé
	Palpitácie	Menej časté		
Poruchy ciev	Embólia			Zriedkavé
	Hypotenzia	Menej časté	Zriedkavé	
	Nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)			Zriedkavé
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté		Menej časté
	Trombóza			Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchitída		Časté	
	Kašeľ	Menej časté	Časté	
	Dyspnoe			Zriedkavé
	Intersticiálna pneumónia			Zriedkavé
	Faryngitída		Časté	
	Plúcny edém			Zriedkavé
	Respiračná tieseň			Menej časté
	Rinitída		Časté	
	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)			Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Menej časté	Časté	Časté
	Zápcha			Časté
	Hnačka	Menej časté	Časté	Časté
	Dyspepsia	Menej časté	Časté	
	Podráždenie žalúdka			Časté

	Gastroenteritída		Časté	
	Meteorizmus			Časté
	Nevoľnosť	Menej časté	Časté	Časté
	Pankreatitída			Zriedkavé
	Paralytický ileus			Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	Časté
	Enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)		Veľmi zriedkavé	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Akútna cholecystitída			Zriedkavé
	Žltáčka (intrahepatálny cholestatický ikterus)			Zriedkavé
	Autoimunitná hepatitída*		Neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alergická dermatitída		Menej časté	
	Anafylaktické kožné reakcie			Zriedkavé
	Angioneurotický edém	Zriedkavé	Zriedkavé	
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus			Zriedkavé
	Ekzém	Menej časté		
	Erytém			Menej časté
	Exantém		Menej časté	
	Fotosenzitívne reakcie			Menej časté
	Svrbenie		Menej časté	Menej časté
	Purpura			Menej časté
	Vyrážka	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Reaktivácia kožného lupus erythematosus			Zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza			Zriedkavé
Urtikária	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté		
	Artritída		Časté	
	Bolesť chrbta	Menej časté	Časté	
	Svalové kŕče	Menej časté	Zriedkavé	
	Svalová slabosť			Zriedkavé
	Bolesť svalov	Menej časté	Menej časté	
	Bolesť končatín	Menej časté		
	Paréza			Zriedkavé
	Bolesť kostry		Časté	
Poruchy obličiek a močových ciest	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé	Zriedkavé	
	Hematúria	Menej časté	Časté	
	Intersticiálna nefritída			Zriedkavé
	Renálna insuficiencia		Zriedkavé	
	Renálna dysfunkcia			Zriedkavé
	Infekcia močových ciest		Časté	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erekttilná dysfunkcia	Menej časté		Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	Menej časté	
	Bolesť v hrudi	Časté	Časté	
	Edém tváre		Menej časté	
	Únava	Časté	Časté	
	Horúčka			Zriedkavé
	Symptómy podobné chrípke		Časté	
	Letargia		Zriedkavé	
	Celkový pocit choroby	Zriedkavé	Menej časté	

	Bolesť		Časté	
	Periférny edém	Časté	Časté	
	Slabosť	Menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie alanínaminotransferázy	Menej časté		
	Zvýšenie aspartátaminotransferázy	Menej časté		
	Zvýšenie vápnika v krvi	Menej časté		
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Menej časté	Zriedkavé	Časté
	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi		Časté	
	Zvýšenie glukózy v krvi	Menej časté		
	Zníženie hematokritu v krvi	Zriedkavé		
	Zníženie hemoglobínu v krvi	Zriedkavé		
	Zvýšenie tukov v krvi	Menej časté		
	Zníženie draslíka v krvi	Menej časté		
	Zvýšenie draslíka v krvi	Menej časté		
	Zvýšenie močoviny v krvi	Menej časté	Časté	Časté
	Zvýšenie dusíka močoviny v krvi	Zriedkavé		
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Zriedkavé		
	Zvýšenie gamaglutamyltransferázy	Menej časté		
	Zvýšenie pečeňových enzýmov		Časté	

\*Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady autoimunitnej hepatitídy s latenciou niekoľko mesiacov až rokov, ktoré boli reverzibilné po vysadení olmesartanu.

Boli hlásené ojedinelé prípady rabdomyolýzy v časovej súvislosti s užívaním blokátorov receptorov angiotenzínu II.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie



Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne informácie o účinkoch alebo liečbe predávkovania Tenzarom Plus. Pacienta je potrebné dôsledne monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od doby užívania lieku a závažnosti príznakov. Odporúčané opatrenia zahŕňajú indukciu vracania a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné použitie aktívneho uhlia. Je nevyhnutná častá kontrola sérových elektrolytov a kreatinínu. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient má byť uložený do ležiacej polohy na chrbte s rýchlym doplnením soli a objemu tekutín.

Najpravdepodobnejšími prejavmi predávkovania olmesartanom medoxomilom je hypotenzia a tachykardia; tiež sa môže vyskytnúť bradykardia. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s úbytkom elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšími prejavmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže viesť ku svalovým kŕčom a/alebo zosilnenej kardiálnej arytmií súvisiacej so súbežným užívaním srdcových glykozidov alebo určitých antiarytmík.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie, či je olmesartan alebo hydrochlórtiazid dialyzovateľný.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA08.

##### Mechanizmus účinku / Farmakodynamické účinky

Tenzar Plus je kombinácia antagonistu receptoru angiotenzínu II, olmesartanu medoxomilu a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný účinok, redukuje krvný tlak do väčšej miery, než jej jednotlivé zložky samostatne.

Dávkovanie Tenzaru Plus jedenkrát denne poskytuje účinný a plynulý pokles krvného tlaku v dávkovom intervale 24 hodín.

Olmesartan medoxomil je perorálne účinný selektívny antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT<sub>1</sub>). Angiotenzín II je primárne vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie. Účinky angiotenzínu II zahŕňajú vazokonstrikciu, stimuláciu syntézy a uvoľňovania aldosterónu, kardiálnu stimuláciu a renálnu reabsorpciu sodíka. Olmesartan blokuje vazokonstrikčné a aldosterón uvoľňujúce účinky angiotenzínu II naviazaním sa na AT<sub>1</sub> receptory v tkanivách, vrátane vaskulárnych hladkých svalov a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od zdroja alebo cesty syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu AT<sub>1</sub> receptorov angiotenzínu II olmesartanom je zvýšenie plazmatickej hladiny renínu, a koncentrácií angiotenzínu I a II a určité zníženie plazmatických koncentrácií aldosterónu.

U pacientov s hypertenziou podávanie olmesartanu medoxomilu spôsobuje dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách, ktoré závisí od dávky. Neexistujú žiadne dôkazy o výskyte hypotenzie po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo k návratu hypertenzie po náhrom prerušení liečby.

Dávkovaním olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne sa dosiahne účinný a plynulý pokles krvného tlaku v dávkovom intervale 24 hodín. Pri dávkovaní 1-krát denne sa dosiahol podobný pokles krvného tlaku ako pri podaní rovnakej dennej dávky rozdelenej na 2 denné dávky.

Pri kontinuálnej liečbe sa maximálny pokles krvného tlaku dosiahne za 8 týždňov po začatí liečby, hoci podstatný pokles krvného tlaku sa pozoruje už po 2 týždňoch liečby.

Vplyv olmesartanu na morbiditu a mortalitu nie je doteraz známy.

Randomizovaná štúdia prevencia diabetickej mikroalbuminúrie a olmesartan (ROADMAP) so 4 447 pacientmi s diabetom typu II s normoalbuminúriou a najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas 3,2 rokov (stredná doba sledovania), pacienti užívali olmesartan alebo placebo spolu s liekom proti hypertenzii okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

Štúdia ukázala signifikantnú redukciu rizika v čase vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave podľa rozdielu tlaku krvi táto redukcia rizika nebola viac štatisticky významná.

Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom (210 z 2 139 pacientov).

Sekundárny parameter, kardiovaskulárne príhody, vznikli u 96 pacientov (4,3 %) s olmesartanom a u 94 pacientov (4,2 %) s placebom. Incidencia kardiovaskulárnej mortality bola vyššia s olmesartanom v porovnaní s placebom (15 pacientov (0,7%) vs 3 pacienti (0,1 %)), napriek podobnému pomeru non-fatálnych mozgových príhod (14 pacientov (0,6 %) vs 8 pacientov (0,4 %)), non-fatálnych infarctov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs 26 pacientov (1,2 %)) a non-kardiovaskulárnej mortality (11 pacientov (0,5 %) vs 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita olmesartanu bola numericky zvýšená (26 pacientov (1,2 %) vs 15 pacientov (0,7 %)) zväčša vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT) skúmala účinok olmesartanu na obličky a kardiovaskulárny systém u 577 randomizovaných pacientov s diabetom typu II so zjavnou nefropatiou v Japonsku a Číne. 3,1 roka bola stredná doba sledovania pacientov, ktorí užívali olmesartan alebo placebo spolu s antihypertenzívmi vrátane ACE inhibítorov.

Primárny parameter (čas do prvého zdvojnásobenia hladiny sérového kreatinínu, koncové štádium obličkového ochorenia, smrť zo všetkých príčin) sa vyskytol u 116 pacientov v skupine s olmesartanom (41,1 %) a 129 pacientov v skupine s placebom (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 – 1,24); p = 0,791). Sekundárny kardiovaskulárny parameter sa vyskytol u 40 pacientov liečených olmesartanom (14,2 %) a 53 pacientov s placebom (18,7 %). Tento kardiovaskulárny parameter vrátane smrti z kardiovaskulárnych príčin bol u 10 (3,5 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 3 (1,1 %) užívajúcich placebo, celková mortalita 19 (6,7 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 20 (7,0 %) užívajúcich placebo, non-fatálna mozgová príhoda 8 (2,8 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 11 (3,9 %) užívajúcich placebo a non-fatálny infarkt myokardu 3 (1,1 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 7 (2,5 %) užívajúcich placebo.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je doteraz úplne objasnený. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú exkréciu sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu redukuje objem plazmy, zvyšuje aktivitu renínu v plazme a zvyšuje sekréciu aldosterónu, s následným zvýšením úbytku draslíka a bikarbonátov v moči a znížením hladiny draslíka v sére. Renín-aldosterónová väzba je sprostredkovaná angiotenzínom II a preto súbežné podávanie antagonistu receptora angiotenzínu II vedie ku zvráteniu úbytku draslíka spôsobeného tiazidovými diuretikami. Po podaní hydrochlórtiazidu je nástup diurézy približne do 2 hodín a maximálny účinok sa dosiahne približne do 4 hodín po podaní dávky a pretrváva približne 6-12 hodín.

Epidemiologické štúdie preukázali, že dlhodobé podávanie hydrochlórtiazidu v monoterapii redukuje riziko kardiovaskulárnej mortality a morbiditu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Podávanie kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu spôsobuje aditívnu redukciu krvného tlaku, ktorá sa zvyšuje s dávkou jednotlivých zložiek. V spoločnom zhodnotení súborov placebo kontrolovaných štúdií podávanie 20/12,5 mg a 20/25 mg kombinácií olmesartanu medoxomilu/hydrochlórtiazidu spôsobilo v priemere pri odčítaní efektu placeba zníženie hodnôt systolického/diastolického krvného tlaku o 12/7 mm Hg a 16/9 mm Hg. Vek a pohlavie nemali žiadny klinicky významný vplyv na odpoveď na liečbu kombináciou olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid.

U pacientov, ktorí boli liečení 20 mg olmesartanu medoxomilu v monoterapii bez dostatočného účinku, prídanie 12,5 mg a 25 mg hydrochlórtiazidu spôsobilo ďalšiu redukciu 24-hodinového systolického/diastolického krvného tlaku monitorovaného ambulantným meraním o 7/5 mm Hg a 12/7 mm Hg, v porovnaní s olmesartanom medoxomilom v monoterapii. Ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického tlaku porovnávaného s východzími hodnotami a merané konvenčne, bolo 11/10 mm Hg a 16/11 mm Hg.

Účinnosť kombinovanej terapie olmesartanom medoxomilom/hydrochlórtiazidom pretrvávala aj pri dlhodobej (jednoročnej) terapii. Prerušenie terapie olmesartanom medoxomilom s alebo bez súbežnej terapie hydrochlórtiazidom, nemalo za následok návrat hypertenzie. Doteraz nie je známy vplyv fixnej kombinácie olmesartanu medoxomilu/hydrochlórtiazidu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu.

Ďalšie informácie:

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –

2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia a distribúcia

#### Olmesartan medoxomil:

Olmesartan medoxomil je prekurzor. Rýchlo sa konvertuje na farmakologicky aktívny metabolit, olmesartan, esterázami v črevnej sliznici a v portálnej krvi počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu. V plazme alebo exkrétoch sa nezaznamenal žiadny intaktný olmesartan medoxomil alebo intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy bola 25,6 %.

Priemerná vrcholová plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) olmesartanu sa dosiahne približne do 2 hodín po perorálnom podaní olmesartanu medoxomilu a plazmatická koncentrácia olmesartanu sa zvyšuje približne lineárne so zvyšujúcimi sa jednorazovými perorálnymi dávkami až do dávky približne 80 mg.

Potrava mala minimálny vplyv na biologickú dostupnosť olmesartanu, a preto sa olmesartan medoxomil môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike olmesartanu vo vzťahu k pohlaviu.

Olmesartan sa vysoko viaže na plazmatické proteíny (99,7 %), ale potenciál pre klinicky významné interakcie podmienené vytesňovaním z väzby na proteíny medzi olmesartanom a inými súbežne podávanými liečivami, ktoré sa pevne viažu na plazmatické proteíny, je nízky (ako sa potvrdilo chýbaním klinicky signifikantných interakcií medzi olmesartanom medoxomilom a warfarínom). Väzba olmesartanu na krvné bunky je zanedbateľná. Priemerný distribučný objem po intravenóznom podaní je nízky (16 – 29 l).

#### Hydrochlórtiazid:

Po perorálnom podaní kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu bol stredný čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie hydrochlórtiazidu 1,5 až 2 hodiny po podaní. Hydrochlórtiazid je v 68 % viazaný na proteíny v plazme a jeho distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformácia a eliminácia

#### Olmesartan medoxomil:

Celkový plazmatický klírens olmesartanu bol typicky 1,3 l/h (CV, 19 %) a bol relatívne pomalý v porovnaní s prietokom krvi pečeňou (cca 90 l/h). Po podaní jednej perorálnej dávky  $^{14}C$  označeného olmesartanu medoxomilu sa 10 – 16 % podanej rádioaktivity vylúčilo močom (väčšina podanej dávky do 24 hodín po podaní) a zvyšná časť zachytenej rádioaktivity sa vylúčila stolicou. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že absorbovaný olmesartan sa eliminuje ako obličkami (cca 40 %), tak aj hepatobiliárne (cca 60 %). V rádioaktívnom materiáli, ktorý sa získal po eliminácii, sa identifikoval len olmesartan, žiadne iné signifikantné metabolity neboli zistené. Enterohepatálne recyklovanie olmesartanu je minimálne. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, u pacientov s biliárnou obštrukciou je jeho podávanie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Terminálny polčas eliminácie olmesartanu sa pohyboval medzi 10 a 15 hodinami po viacnásobnom perorálnom podaní. Rovnovážny stav sa dosiahol po prvých niekoľkých dávkach a po 14 dňoch opakovaného podávania sa nedokázala žiadna ďalšia akumulácia. Renálny klírens bol približne 0,5 – 0,7 l/h a nebol závislý od dávky.

#### Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid nie je v ľudskom organizme metabolizovaný a vylučuje sa močom ako takmer celkom nezmenené liečivo. Približne 60% perorálnej dávky je eliminovaných ako nezmenené liečivo v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je 250 – 300 ml/min. Terminálny eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

#### Tenzar Plus

Systémová dostupnosť hydrochlórtiazidu sa redukuje približne o 20 %, keď sa podáva spolu s olmesartanom medoxomilom, ale toto mierne zníženie nie je klinicky významné. Kinetiku olmesartanu neovplyvňuje súbežné podávanie hydrochlórtiazidu.

#### Farmakokinetika u špeciálnych populácií

##### *Starší ľudia (65 rokov a viac):*

AUC olmesartanu sa v rovnovážnom stave u hypertenzných pacientov vo veku 65 – 75 rokov zvýšila približne o 35 % a u starších ľudí vo veku nad 75 rokov približne o 44 % v porovnaní s mladšou vekovou skupinou (pozri časť 4.2).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších ľudí v porovnaní so zdravými mladými dobrovoľníkmi.

##### *Porucha funkcie obličiek:*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, AUC olmesartanu sa v rovnovážnom stave zvýšila o 62 %, 82 % a 179 % u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou v porovnaní so skupinou zdravých jedincov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Polčas hydrochlórtiazidu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

##### *Porucha funkcie pečene:*

Po jednorazovom perorálnom podaní boli hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % a 65 % u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná časť olmesartanu po 2 hodinách po podaní zdravým subjektom, pacientom s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola 0,26 %, 0,34 % a 0,41 %. Po opakovanom podaní pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola stredná AUC olmesartanu znovu približne o 65 % vyššia v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Stredné hodnoty  $C_{max}$  olmesartanu boli podobné u pacientov s poruchou funkcie pečene a zdravých subjektov. Olmesartan medoxomil nebol hodnotený u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4).

Porucha funkcie pečene neovplyvňuje významne farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

##### *Liekové interakcie:*

Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľové kyseliny:

Súbežné podávanie 40 mg olmesartanu medoxomilu a 3750 mg kolesevelamu hydrochloridu u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 28 % zníženiu  $C_{max}$  a k 39 % zníženiu AUC olmesartanu. Menšie účinky, 4 % a 15 % zníženie  $C_{max}$  a AUC v uvedenom poradí bolo pozorované, keď bol podávaný olmesartan medoxomil 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom. Eliminačný polčas olmesartanu bol znížený o 50 až 52 %, bez ohľadu na to, či bol podávaný súbežne alebo 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom (pozri časť 4.5).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxický potenciál kombinácie olmesartanu medoxomilu/hydrochlórtiazidu bol skúmaný po dobu 6 mesiacov v štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom podaní na potkanoch a psoch. Tak ako pre každú jednotlivú látku a iné lieky z tejto skupiny, hlavným toxikologickým cieľovým orgánom tejto kombinácie boli obličky. Kombinácia olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid spôsobila zmeny funkcie obličiek (zvýšenie hladiny dusíku močoviny v sére a sérového kreatinínu). Vysoké dávky spôsobili tubulárnu degeneráciu a regeneráciu v obličkách potkanov a psov, pravdepodobne zmenou

obličkovej hemodynamiky (redukovaná renálna perfúzia spôsobená hypotenziou s tubulárnou hypoxiou a tubulárnou bunkovou degeneráciou). Ďalej kombinácia olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid spôsobila zníženie parametrov červených krviniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a zníženie hmotnosti srdca u potkanov.

Takéto účinky boli pozorované aj po podávaní iných antagonistov AT<sub>1</sub> receptorov a ACE inhibítorov a pravdepodobne boli indukované farmakologickým účinkom vysokých dávok olmesartanu medoxomilu a nie sú relevantné pre ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Štúdie genotoxicity kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu, rovnako ako jednotlivých zložiek neodhalili žiadne známky klinicky relevantnej genotoxickej aktivity.

Karcinogénny potenciál kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu nebol skúmaný.

Neboli žiadne dôkazy o teratogenite u myši alebo potkanov exponovaných kombinácii olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid. Ako je pravdepodobné u tejto skupiny liekov, fetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov, o čom svedčí významne znížená hmotnosť plodu u gravidných potkanov exponovaných kombinácii olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid (pozri časti 4.3 a 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
čiastočne substituovaná hyprolóza  
hyprolóza  
stearát horečnatý

#### *Obal tablety*

mastenec  
hypromelóza  
oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibilita**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminovaný polyamid / hliník / polyvinylchlorid / hliníkový blister.

Balenie v blistroch po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 a 10 x 28 filmom obalených tablet.

Balenie s perforovanými blistrami umožňujúcimi oddelenie jednotlivej dávky po 10, 50 a 500 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg  
Luxembursko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg: 58/0048/06-S  
Tenzar Plus 20 mg/25 mg : 58/0049/06-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. február 2006  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. november 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023