

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Co-Olimestra 20 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg filmom obalené tablety:

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

Co-Olimestra 20 mg/25 mg filmom obalené tablety:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

20 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou C1 na jednej strane tablety s priemerom 9 mm.

20 mg/25 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou C2 na jednej strane tablety s rozmermi 12 mm x 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg, fixná kombinácia dávok, je indikovaná dospelým pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným olmesartanom-medoxomilom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Co-Olimestra nie je určená na začiatočnú terapiu, ale pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným olmesartanom-medoxomilom v dávke 20 mg.

Co-Olimestra 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 dosahuje maximum asi za 8 týždňov od začiatku liečby (pozri časť 5.1). Odporúča sa nasledovná titrácia jednotlivých zložiek:

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 olmesartanu-medoxomilu/12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min), ktorí užívajú Co-Olimestru, sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Co-Olimestra je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Co-Olimestra sa má podávať s opatrnosťou pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4, 5.2). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková 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 so závažnou poruchou funkcie pečene. Co-Olimestra sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 5.2), s cholestázou a obštrukciou žlčových ciest (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Co-Olimestry sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nestanovovala. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohár vody). Tableta sa nemá žuť a má sa užiť každý deň v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

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

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

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia, hyponatriémia a symptomatická hyperurikémia.

Závažná porucha funkcie pečene, cholestáza a obštrukcia žlčových ciest.

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

Súbežné používanie Co-Olimestry s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 najmä po prvej dávke, symptomatická hypotenzia. Pred podaním kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid je potrebné tieto podmienky upraviť.

Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a renálna funkcia závisia najmä od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo ochorením

obličiek, vrátane renálnej arteriálnej stenózy), býva liečba liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním.

Renovaskulárna hypertenzia

Počas liečby 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

Olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. Avšak u týchto pacientov sa má olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid podávať s opatnosťou 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 prehodnotiť liečbu so zreteľom na prerušenie diuretickej liečby.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid pacientom s nedávno transplantovanou obličkou.

Porucha funkcie pečene

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

Navyše malé zmeny objemu a elektrolytovej rovnováhy počas liečby 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 závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Podávanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, cholestázou a biliárnou obštrukciou je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Osobitná opatnosť 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 obvykle neodpovedajú na antihypertenzíva, ktorých mechanizmom účinku je inhibícia systému renín-angiotenzín. Preto sa neodporúča podávanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid týmto pacientom.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže zhoršiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík (pozri časť 4.5). Počas liečby 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 kŕče, 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 angiotenzínu-II (AT₁) cez olmesartan-medoxomil, zložku kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid, môže nastať hyperkaliémia, najmä pri prítomnej poruche funkcie obličiek a/alebo srdcovom zlyhávaní a pri diabete mellitus. Odporúča sa adekvátne monitorovanie sérového draslíka u rizikových pacientov. Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka a soli s obsahom draslíka alebo iné lieky, ktoré môžu zvýšiť sérové hladiny draslíka (napr. heparín), sa majú súbežne s kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 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 exkréciu vápnika močom a spôsobovať tak prechodné a mierne zvýšenie sérovej hladiny vápnika bez známych prejavov poruchy vápnikového metabolizmu. Hyperkalcémia môže byť prejavom skrytého hyperparatyroidizmu. Liečbu tiazidmi treba prerušiť pred vyšetrením funkcie prítomnej 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 kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 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 závažná chronická hnačka so značným úbytkom hmotnosti u pacientov, ktorí užívali olmesartan niekoľko mesiacov až rokov od začatia liečby, pravdepodobne spôsobená lokálnou reakciou oneskorenej precitlivenosti. Biopsie čreva u 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, má sa zvážiť konzultácia s ďalším špecialistom (napr. gastroenterológom).

Etnické rozdiely

Rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II, účinok olmesartanu-medoxomilu na zníženie krvného tlaku je o niečo nižší v populácii čiernej pleti ako u pacientov iných rás. Príčinou je pravdepodobne vyššia prevalencia nízkorenínového stavu v populácii čiernej pleti s hypertenziou.

Antidopingové testy

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

Gravidita

Liečba antagonistami angiotenzínu II sa nemá začínať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie v liečbe antagonistami angiotenzínu II nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu iným antihypertenzívom, ktoré má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné

Vo všeobecnosti 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 používaní tiazidových diuretík bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erytematosus.

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.

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 (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 rakoviny kože. 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, Co-Olimestra sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie podávania lieku. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zväziť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné interakcie súvisiace s olmesartanom-medoxomilom a hydrochlórtiazidom:

Súbežné používanie, 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 angiotenzínu II. Navyše renálny klírens lítia je znížený účinkom tiazidov, a preto riziko toxicity lítia môže byť zvýšené. Užívanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid v kombinácii s lítiom sa preto neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je užívanie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

Baklofén

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

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

U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou funkcie obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a liečiv inhibujúcich cyklooxygenázu môže spôsobiť ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní kombinácie, najmä u starších ľudí. Pacienti majú mať dostatočný príjem tekutín a má sa zväžiť monitorovanie funkcie obličiek na začiatku súbežnej liečby a potom periodicky počas liečby.

Súbežné používanie, ktoré treba zväžiť

Amifostín

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

Iné antihypertenzíva

Súbežné používanie iných antihypertenzív môže zosilniť antihypertenzný účinok kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid.

Alkohol, barbituráty, narkotiká alebo antidepresíva

Môžu potencovať vznik ortostatickej hypotenzie.

Možné interakcie súvisiace s olmesartanom-medoxomilom:

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Na základe skúseností s používaním iných liekov ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín, súbežné používanie diuretík šetriacich draslík, doplnkov 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 kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka, odporúča sa monitorovanie plazmatickej hladiny draslíka.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľožové kyseliny

Súbežné podávanie kolesevelamu hydrochloridu, liečiva sekvestrujúceho žľožové kyseliny, znižuje systémovú expozíciu a maximálne plazmatické koncentrácie olmesartanu a znižuje $t_{1/2}$. Podávanie olmesartanu-medoxomilu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamu hydrochloridu znížilo účinok interakcie týchto liečiv. Preto sa má zväžiť podanie olmesartanu-medoxomilu aspoň 4 hodiny pred užitím dávky kolesevelamu hydrochloridu (pozri časť 5.2).

Ďalšie informácie

Po liečbe antacidami (hydroxid horečnato-hlinitý) sa pozorovalo mierne zníženie biologickej dostupnosti olmesartanu.

Olmesartan-medoxomil nemal žiadny signifikantný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo na farmakokinetiku digoxínu.

Súbežné podávanie olmesartanu-medoxomilu spolu s pravastatínom zdravým dobrovoľníkom nemalo klinicky významné účinky na farmakokinetiku žiadnej zložky.

Olmesartan 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 len 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 súvisiace s hydrochlórtiazidom:

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Deplečný účinok hydrochlórtiazidu na draslík (pozri časť 4.4) môže byť potencovaný 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 používanie neodporúča.

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

Soli vápnika

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

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je zhoršená v prítomnosti aniónomeničových živíc.

Digitálisové glykozidy

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

Lieky ovplyvnené poruchami draslíka v sére

Ak je kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid podávaná s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami hladiny draslíka v sére (napr. digitálisové 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 i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i.v.).

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrových svalov môže byť potencovaný hydrochlórtiazidom.

Lieky s anticholinergickým účinkom (napr. atropín, biperidén)

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

Antidiabetiká (perorálne alebo inzulín)

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

Metformín

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť zvýšený tiazidmi.

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Lieky používané na terapiu dny (probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)

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

Amantadín

Tiazidy môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov vyvolaných amantadínom.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosamid, metotrexát)

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

Salicyláty

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

Metyldopa

Pri súbežnom používaní hydrochlórtiazidu a metyldopy boli hlásené ojedinelé prípady 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 kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Olmesartan-medoxomil

Užívanie antagonistov angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).
Užívanie antagonistov 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 angiotenzínu II, podobné riziká môžu existovať aj pre túto skupinu liekov.

Ak nie je pokračovanie liečby blokátorom receptorov angiotenzínu nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba antagonistami angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že liečba antagonistami 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 časť 5.3).

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

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty angiotenzínu II, majú byť dôsledne monitorované kvôli výskytu hypotenzie (pozri 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 môže u plodu a novorodenca spôsobiť ikterus, poruchu rovnováhy elektrolytov a trombocytopéniu.

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

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

Dojčenie

Olmesartan-medoxomil

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o používaní Co-Olimestry počas dojčenia, Co-Olimestra sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s potvrdeným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dojčaťa.

Hydrochlórtiazid

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

Užívanie Co-Olimestry sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Co-Olimestra užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid má slabý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú antihypertenzíva, sa môžu ojedinele vyskytnúť závrat alebo únava, čo môže narušiť schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid sú bolesť hlavy (2,9 %), závrat (1,9 %) a únava (1,0 %).

Hydrochlórtiazid môže spôsobovať alebo zhoršiť hypovolémiu, ktorá môže viesť k nerovnováhe elektrolytov (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach zahrňujúcich 1 155 pacientov liečených kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid v dávkach 20/12,5 mg alebo 20/25 mg a 466 pacientov liečených placebom počas obdobia až do 21 mesiacov bola celková frekvencia výskytu nežiaducich udalostí pri liečbe olmesartanom-medoxomilom/hydrochlórtiazidom podobná ako pri placebe.

Počet prerušení liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bol tiež podobný pre olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 20/12,5 mg – 20/25 mg (2 %) a pre placebo (3 %). Zdá sa, že frekvencia výskytu nežiaducich udalostí pre olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid v porovnaní s placebom nesúvisí s vekom (< 65 rokov verzus ≥ 65 rokov), pohlavím alebo rasou, aj keď frekvencia závratov bola o niečo vyššia u pacientov vo veku ≥ 75 rokov.

Bezpečnosť kombinácie olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid vo vysokých dávkach bola navyše skúmaná v klinických skúšaníach u 3 709 pacientov liečených kombináciou olmesartan-medoxomil/ hydrochlórtiazid v dávkach 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg.

Nežiaduce reakcie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid zaznamenané v klinických skúšaníach, v postregistračných štúdiách bezpečnosti a zo spontánneho hlásenia sú zhrnuté v tabuľke nižšie, rovnako ako nežiaduce reakcie jednotlivých zložiek olmesartanu-medoxomilu a hydrochlórtiazidu, ktoré sú založené na známom bezpečnostnom profile týchto liečiv.

Častota výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) ; neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia		
		olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid	olmesartan-medoxomil	hydrochlórtiazid
Infekcie a nákazy	sialoadenitída			zriedkavé
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ¹			neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	aplastická anémia			zriedkavé
	depresia kostnej drene			zriedkavé
	hemolytická anémia			zriedkavé
	leukopénia			zriedkavé
	neutropénia/agranulocytóza			zriedkavé
	trombocytopenia		menej časté	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktické reakcie		menej časté	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia			menej časté
	glykozúria			časté
	hyperkalcémia			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 zmätenosti			časté
	krče			zriedkavé
	poruchy vedomia (strata vedomia)	zriedkavé		
	závrat/točenie hlavy	časté	časté	časté
	bolesť hlavy	časté	časté	zriedkavé
	strata chuti do jedla			menej časté
	parestézia			zriedkavé
	posturálny závrat	menej časté		
	ospalosť	menej časté		
	synkopa	menej časté		
Poruchy oka	znížené slzenie			zriedkavé
	prechodné rozmazané videnie			zriedkavé
	zhoršenie už existujúcej myopie			menej časté
	xantopsia			zriedkavé
	choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom			neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	menej časté	menej časté	zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angína pectoris		menej časté	
	srdcové arytmie			zriedkavé
	búšenie srdca	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	
	dýchavičnosť			zriedkavé
	intersticiálna pneumónia			zriedkavé
	faryngitída		časté	
	pľúcny edém			zriedkavé
	ťažkosti pri dýchaní			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
	nauzea	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
	žltacka (intrahepatálny cholestatický ikterus)			zriedkavé
	autoimunitná hepatitída ²		neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alergická dermatitída		menej časté	
	anafylaktické kožné reakcie			zriedkavé
	angioneurotický edém	zriedkavé	zriedkavé	
	reakcie podobné kožnému lupusu erythematosus			zriedkavé
	ekzém	menej časté		
	erytém			menej časté
	exantém		menej časté	
	fotosenzitívne reakcie			menej časté
	pruritus		menej časté	menej časté
	purpura			menej časté
	vyrážka	menej časté	menej časté	menej časté
	reaktivácia kožného lupusu 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
	myalgia	menej časté	menej časté	
	bolesť končatín	menej časté		
	paréza			zriedkavé
kostrová bolesť		časté		
Poruchy obličiek a močových ciest	akútne renálne zlyhanie	zriedkavé	zriedkavé	
	hematúria	menej časté	časté	
	intersticiálna nefritída			zriedkavé
	renálna insuficiencia		zriedkavé	
	renálna dysfunkcia			zriedkavé
	infekcia močových ciest		časté	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté		menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	menej časté	
	bolesť na hrudi	časté	časté	
	opuch tváre		menej časté	
	únava	časté	časté	
	horúčka			zriedkavé
	príznaky podobné chrípke		časté	
	letargia		zriedkavé	
	malátnosť	zriedkavé	menej časté	
	bolesť		časté	
	periférny edém	časté	časté	
slabosť	menej časté			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie alanín-aminotransferázy	menej časté		
	zvýšenie aspartát-aminotransferázy	menej časté		
	zvýšenie hladiny vápnika v krvi	menej časté		

	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi	menej časté	zriedkavé	časté
	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy		časté	
	zvýšenie hladiny glukózy v krvi	menej časté		
	znížený krvný hematokrit	zriedkavé		
	znížená hladina hemoglobínu v krvi	zriedkavé		
	zvýšená hladina lipidov v krvi	menej časté		
	znížená hladina draslíka v krvi	menej časté		
	zvýšenie hladiny draslíka v krvi	menej časté		
	zvýšenie hladiny urey v krvi	menej časté	časté	časté
	zvýšenie hladiny dusíka urey v krvi	zriedkavé		
	zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi	zriedkavé		
	zvýšenie gama-glutamyl transferázy	menej časté		
	zvýšenie pečeňových enzýmov		časté	

¹ 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).

² 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.

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 podozrenie na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedeného v Prilohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne informácie o účinkoch alebo liečbe predávkovania kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid. Pacienta je potrebné dôsledne monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času požitia lieku a závažnosti príznakov. Odporúčané opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné podanie 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 podaním náhrad objemu a solí.

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 spoločnými prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže viesť ku svalovým kŕčom a/alebo zosilnenej kardiálnej arytmií súvisiacej so súbežným užívaním digitálistových 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

Co-Olimestra je kombinácia antagonistu receptorov angiotenzínu II, olmesartanu-medoxomilu a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok, redukuje krvný tlak vo väčšej miere, ako jej jednotlivé zložky samostatne.

Dávkovanie Co-Olimestry jedenkrát denne poskytuje účinný a plynulý pokles krvného tlaku počas celého dávkovacieho intervalu 24 hodín.

Olmesartan-medoxomil je perorálne účinný selektívny antagonista receptorov angiotenzínu II (typ AT₁). 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 sekrečné účinky angiotenzínu II naviazaním sa na AT₁ receptory v tkanivách, vrátane vaskulárnych hladkých svalov a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od zdroja alebo cesty syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu AT₁ 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 závislé od dávky. Neevidujú sa žiadne dôkazy o výskyte hypotenzie po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo o náhlom návrate hypertenzie po prerušení liečby.

Dávkovaním olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne sa dosiahne účinný a plynulý pokles krvného tlaku počas celého dávkovacieho intervalu 24 hodín. Pri dávkovaní 1-krát denne sa dosiahol podobný pokles krvného tlaku ako pri podaní rovnakej dennej dávky rozdelenej do 2 dávok za deň.

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

Vplyv olmesartanu-medoxomilu na morbiditu a mortalitu nie je doteraz známy.

Randomizovaná štúdia Olmesartan a prevencia diabetickej mikroalbuminúrie (ROADMAP, The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) so 4 447 pacientmi s diabetom 2. typu 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 buď olmesartan alebo placebo spolu s ďalším antihypertenzívom, okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

Z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa, štúdia ukázala významné zníženie rizika v čase do vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave odchýlok tlaku krvi toto zníženie rizika nebolo už štatisticky významné. Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2 160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom (210 z 2 139 pacientov).

Z hľadiska sekundárnych cieľových ukazovateľov, kardiovaskulárne príhody vznikli u 96 pacientov (4,3 %) pri olmesartane a u 94 pacientov (4,2 %) pri placebe. Incidencia kardiovaskulárnej mortality bola vyššia pri olmesartane v porovnaní s placebom (15 pacientov (0,7 %) vs. 3 pacienti (0,1 %)), napriek podobnej miere nefatálnych mozgových príhod (14 pacientov (0,6 %) vs. 8 pacientov (0,4 %)), nefatálnych infarctov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs. 26 pacientov (1,2 %)) a nekardiovaskulárnej mortality (11 pacientov (0,5 %) vs. 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita bola numericky vyššia pri olmesartane (26 pacientov (1,2 %) vs. 15 pacientov (0,7 %)) zväčša spôsobená vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT – The Olmesartan Reducing Incidence of End – stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) skúmala účinky olmesartanu na renálne a kardiovaskulárne výsledky u 577 japonských a čínskych randomizovaných pacientov s diabetom 2. typu so zjavnou nefropatiou. V priebehu 3,1 roka (stredná doba sledovania) pacienti užívali buď olmesartan alebo placebo spolu s ďalšími antihypertenzívami vrátane ACE inhibítorov.

Primárny zložený cieľový ukazovateľ (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); $p = 0,791$). Zložený sekundárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 40 pacientov liečených olmesartanom (14,2 %) a u 53 pacientov liečených placebom (18,7 %). Tento zložený kardiovaskulárny ukazovateľ zahŕňal smrť z kardiovaskulárnych príčin u 10 (3,5 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 3 (1,1 %) užívajúcich placebo, celkovú mortalitu 19 (6,7 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 20 (7,0 %) užívajúcich placebo, nefatálnu mozgovú príhodu 8 (2,8 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 11 (3,9 %) užívajúcich placebo a nefatálny 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 močom a znížením draslíka v sére. Dráha renín-aldosterón je sprostredkovaná angiotenzínom II, a preto súbežné podávanie antagonistu receptorov angiotenzínu II vedie ku zvráteniu úbytku draslíka spôsobeného tiazidovými diuretikami. Po podaní hydrochlórtiazidu je nástup diurézy približne do 2 hodín a účinok dosiahne pik približne do 4 hodín od podania dávky a pretrváva približne 6 – 12 hodín.

Epidemiologické štúdie preukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom v monoterapii znižuje riziko kardiovaskulárnej mortality a morbiditu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Podávanie kombinácie olmesartanu-medoxomilu a hydrochlórtiazidu spôsobuje aditívne zníženie krvného tlaku, ktoré sa vo všeobecnosti zvyšuje s dávkou jednotlivých zložiek.

V spoločnom zhodnotení súborov placebom kontrolovaných štúdií podávanie kombinácie 20 mg/12,5 mg olmesartanu-medoxomilu/hydrochlórtiazidu spôsobilo v priemere pri odčítaní efektu placeba zníženie hodnôt systolického/diastolického krvného tlaku o 12/7 mmHg a podávanie kombinácie 20 mg/25 mg olmesartanu-medoxomilu/hydrochlórtiazidu o 16/9 mmHg.

Vek a pohlavie nemali žiadny klinicky významný vplyv na odpoveď na liečbu kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 20 mg olmesartanu-medoxomilu v monoterapii spôsobilo pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu ďalšie zníženie 24-hodinového systolického/diastolického krvného tlaku monitorovaného ambulantným meraním o 7/5 mmHg a podávanie 25 mg hydrochlórtiazidu pokles o 12/7 mmHg, v porovnaní s olmesartanom-medoxomilom v monoterapii. Ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického tlaku porovnávaného s východzími hodnotami a merané konvenčne bolo 11/10 mmHg u 12,5 mg hydrochlórtiazidu a 16/11 mmHg u 25 mg hydrochlórtiazidu.

Účinnosť kombinovanej liečby olmesartanom-medoxomilom/hydrochlórtiazidom pretrvávala aj pri dlhoboj (jednoročnej) liečbe. Prerušenie liečby olmesartanom-medoxomilom, so súbežnou liečbou hydrochlórtiazidom alebo bez nej, nemalo za následok návrat hypertenzie.

Doteraz nie je známy vplyv fixnej kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových

orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorm receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu 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 ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ 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 jednotlivými perorálnymi dávkami až do dávky približne 80 mg.

Strava 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 pevne 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 významných 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 do dosiahnutia 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 ¹⁴C-značeného olmesartanu-medoxomilu sa 10 – 16 % podanej rádioaktivity vylúčilo močom (väčšina podanej dávky do 24 hodín od podania) 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 získanom po eliminácii sa identifikoval len olmesartan, žiadne iné významné metabolity neboli zistené. Enterohepatálne recyklovanie olmesartanu je minimálne. Vzhľadom na to, že sa veľká časť olmesartanu vylučuje žľčovými cestami, u pacientov s biliárnou obštrukciou je jeho užívanie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Terminálny polčas eliminácie olmesartanu sa pohyboval medzi 10 a 15 hodinami po opakovanom perorálnom podávaní. 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 takmer úplne ako nezmenené liečivo močom. Približne 60 % perorálnej dávky je eliminovaných ako nezmenené liečivo počas 48 hodín. Renálny klírens je 250 – 300 ml/min. Terminálny eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Kombinácia olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid

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

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

U hypertenzných pacientov sa AUC olmesartanu v rovnovážnom stave u starších ľudí (65 – 75 rokov) zvýšila približne o 35 % a u veľmi starých ľudí (≥ 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 sa AUC olmesartanu v rovnovážnom stave zvýšila o 62 %, 82 % a 179 % u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní so skupinou zdravých osôb (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 % u pacientov s miernou a o 65 % vyššie so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná frakcia olmesartanu po 2 hodinách od podania bola u zdravých osôb 0,26 %, u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene 0,34 % a so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola 0,41 %. Po opakovanom podávaní pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola opäť stredná hodnota AUC olmesartanu vyššia približne o 65 % v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Priemerné hodnoty C_{max} olmesartanu boli u pacientov s poruchou funkcie pečene a zdravých osôb podobné.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa olmesartan-medoxomil nehodnotil (pozri časti 4.2, 4.4).

Porucha funkcie pečene neovplyvňuje významne farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

Liekové interakcie

Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľčové kyseliny

Súbežné podávanie 40 mg olmesartanu-medoxomilu a 3 750 mg kolesevelamu hydrochloridu zdravým dobrovoľníkom viedlo k 28 % zníženiu C_{max} a k 39 % zníženiu AUC olmesartanu. Menšie účinky, 4 % zníženie C_{max} a 15 % zníženie AUC boli pozorované, keď bol podávaný olmesartan-medoxomil 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom. Eliminačný polčas olmesartanu bol znížený o 50 – 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 olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid bol hodnotený počas 6 mesiacov v štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom podaní na potkanoch a psoch.

Tak ako pre každé jednotlivé liečivo a iné lieky z tejto skupiny, hlavným toxikologickým cieľovým orgánom tejto kombinácie boli obličky. Kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid spôsobila zmeny funkcie obličiek (zvýšenie hladiny dusíka 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). Navyše kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid spôsobila zníženie parametrov červených krviniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a zníženie hmotnosti srdca u potkanov.

Tieto účinky boli pozorované aj po podávaní iných antagonistov AT_1 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 olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid, rovnako ako jednotlivých zložiek neodhalili žiadne prejavy klinicky relevantnej genotoxickej aktivity.

Karcinogénny potenciál olmesartanu-medoxomilu nebol skúmaný, pretože nebol zaznamenaný žiaden dôkaz relevantných karcinogénnych účinkov olmesartanu-medoxomilu počas klinického používania.

Neboli žiadne dôkazy o teratogenite u myši alebo potkanov exponovaných kombinácii olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid. Ako sa predpokladalo pre túto skupinu liekov, fetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov, o čom svedčí významne znížená hmotnosť plodov 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
stearát horečnatý (E470b)
nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza

Obal tablety

oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný
makrogol 3000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (OPA/Alu/PVC fólia, Alu fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Co-Olimestra 20 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0299/12-S

Co-Olimestra 20 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0300/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júna 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).