

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Olmita 20 mg/5 mg filmom obalené tablety
Olmita 40 mg/5 mg filmom obalené tablety
Olmita 40 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Olmita 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olmesartanu-medoxomilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Olmita 40 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartanu-medoxomilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Olmita 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartanu-medoxomilu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Olmita 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4,20 mg monohydrátu laktózy.

Olmita 40 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 8,40 mg monohydrátu laktózy.

Olmita 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 8,40 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (Tableta)

Olmita 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Biele alebo takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami. Rozmery tablety: priemer 7 mm, hrúbka: 2,5 – 4,2 mm.

Olmita 40 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Bledé hnedasto žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s vyrazeným označením „5“ na jednej strane tablety. Rozmery tablety: priemer 9 mm, hrúbka: 3,6 – 5,3 mm.

Olmita 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Hnedasto červené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane tablety. Rozmery tablety: priemer 9 mm, hrúbka: 3,6 – 5,3 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Olmity je indikovaná pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný monoterapiou olmesartanom-medoxomilom alebo amlodipínom (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávanie

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Olmity je 1 tableta denne.

Olmity 20 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný podávaním samotného 20 mg olmesartanu-medoxomilu alebo 5 mg amlodipínu.

Olmity 40 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Olmitou 20 mg/5 mg.

Olmity 40 mg/10 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Olmitou 40 mg/5 mg.

Pred zmenou liečby na fixnú kombináciu sa odporúča postupná titrácia dávok jednotlivých zložiek. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväziť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Na uľahčenie môžu pacienti užívajúci olmesartan-medoxomil a amlodipín v samostatných tabletách prejsť na liečbu Olmitou s rovnakým obsahom týchto liečiv.

Olmity sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo starší)

U starších ľudí sa vo všeobecnosti nevyžaduje žiadna úprava odporúčaného dávkovania, ale zvyšovanie dávky vyžaduje opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Ak je potrebná titrácia na maximálnu dávku 40 mg olmesartanu-medoxomilu denne, vyžaduje sa dôsledné monitorovanie krvného tlaku.

Porucha funkcie obličiek

Maximálna dávka olmesartanu-medoxomilu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 20 – 60 ml/min) je 20 mg jedenkrát denne, pretože skúsenosti s podávaním vyšších dávok tejto skupine pacientov sú obmedzené. Podávanie Olmity pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča monitorovať hladiny draslíka a kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

Pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má Olmity podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 10 mg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne a maximálna dávka nesmie presiahnuť 20 mg jedenkrát denne. Dôsledné monitorovanie krvného tlaku a funkcie obličiek sa odporúča u tých pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí už užívajú diuretiká a/alebo iné antihypertenzíva. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú s podávaním olmesartanu-medoxomilu žiadne skúsenosti.

Tak, ako v prípade iných antagonistov vápnika, je biologický polčas amlodipínu predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene a odporúčania týkajúce sa dávkovania neboli stanovené. Preto je u týchto pacientov potrebné podávať Olmitu s opatrnosťou. Farmakokinetika amlodipínu nebola sledovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba amlodipínom u pacientov s poruchou funkcie pečene sa má začať najnižšou dávkou a pomaly titrovať. Použitie Olmity u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Olmity sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nestanovila. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tabletu treba prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. zapíť jedným pohárom vody).

Tableta sa nesmie žuť a odporúča sa užívať každý deň v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná hepatálna insuficiencia a obštrukcia žľazových ciest (pozri časť 5.2).
- Súbežné používanie Olmity s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Vzhľadom na zložku amlodipínu je Olmita kontraindikovaná aj pacientom:
 - so závažnou hypotenziou,
 - so šokom (vrátane kardiogénneho),
 - s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory (t. j. aortálnou stenózou vysokého stupňa),
 - s hemodynamicky nestabilným zlyhávaním srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s hypovolémiou alebo depléciou sodíka

Symptomatická hypotenzia môže vzniknúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom intenzívnej diuretickej liečby, dietetického obmedzenia príjmu solí, hnačky alebo vracania, najmä po podaní prvej dávky. Pred podaním Olmity je potrebné tento stav upraviť, alebo sa na začiatku liečby odporúča dôsledný lekársky dohľad.

Iné podmienky aktivujúce 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 primárnym ochorením obličiek vrátane arteriálnej stenózy), býva liečba ďalšími liečivami ovplyvňujúcimi tento systém, ako sú antagonisti receptorov angiotenzínu II, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním.

Renovaskulárna hypertenzia

Pri liečbe liečivami účinkujúcimi na systém renín-angiotenzín-aldosterón je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo so stenózou renálnej artérie u pacientov s jednou funkčnou obličkou.

Porucha funkcie obličiek, transplantácia obličky

Ak Olmitu užívajú pacienti s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie draslíka a kreatinínu v sére. Olmita sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Olmity pacientom s transplantovanou obličkou alebo s koncovým štádiom poruchy funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu < 12 ml/min).

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

Porucha funkcie pečene

Expozícia amlodipínu a olmesartanu-medoxomilu je u pacientov s poruchou funkcie pečene zvýšená (pozri časť 5.2). Opatrnosť si vyžaduje podávanie Olmity pacientom s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nesmie dávka olmesartanu-medoxomilu presiahnuť 20 mg (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má liečba amlodipínom začínať najnižšou možnou dávkou a pacient má byť sledovaný na začiatku liečby aj pri zvyšovaní dávky.

Použitie Olmity u pacientov so závažnou poruchou pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Hyperkaliémia

Tak, ako pri liečbe inými antagonistami angiotenzínu II a ACE inhibítormi, môže počas liečby vzniknúť hyperkaliémia, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo zlyhávaním srdca (pozri časť 4.5). U rizikových pacientov sa odporúča dôsledné monitorovanie hladiny draslíka v sére. Súbežné užívanie doplnkov draslíka, diuretík šetriacich draslík, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka (heparín a iné), vyžaduje opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

Lítium

Kombinácia Olmity s lítiom, rovnako ako iných antagonistov receptorov angiotenzínu II, sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne; obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Kvôli amlodipínu, zložke Olmity, rovnako ako pri všetkých liečivách s vazodilatačným účinkom, treba venovať mimoriadnu pozornosť pacientom so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom obvykle nereagujú na liečbu antihypertenzívami, ktorých mechanizmom účinku je inhibícia systému renín-angiotenzín. Použitie Olmity sa preto týmto pacientom neodporúča.

Zlyhávanie srdca

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón možno u citlivých pacientov očakávať zmeny funkcie obličiek. U pacientov so závažným zlyhávaním srdca, ktorých funkcia obličiek závisí od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, bola liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonistami receptorov angiotenzínu spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a (zriedkavo) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím.

Pacienti so zlyháváním srdca majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií, bol pri podávaní amlodipínu pacientom so závažným zlyháváním srdca (NYHA III a IV) hlásený výskyt pľúcnych edémov vyšší v skupine s amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyháváním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Enteropatia podobná sprue

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

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch angiotenzínu II, aj v prípade podávania Olmity je znižovanie krvného tlaku o niečo nižšie u pacientov čiernej rasy ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Starší ľudia

Starším ľuďom sa má dávka zvyšovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Gravidita

Liečba antagonistami angiotenzínu II sa nesmie začínať počas gravidity. Ak sa pokračovanie v liečbe antagonistami angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil v gravidite. Ak je už gravidita potvrdená, liečba antagonistami angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné

Nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrálnym ochorením môže vyvolať, rovnako ako pri iných antihypertenzívach, infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

Olmity obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné interakcie súvisiace s Olmitou:

Súbežné užívanie je potrebné zvážiť

Iné antihypertenzíva

Antihypertenzný účinok Olmity sa môže zosilniť súbežným užívaním iných antihypertenzív (napr. s alfablokátormi, diuretikami).

Možné interakcie súvisiace s olmesartanom-medoxomilom, zložkou Olmity:

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

ACE inhibítory, blokátory receptorov angiotenzínu II alebo aliskirén

Údaje z klinických skúšaní preukázali, 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).

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Súbežné užívanie diuretik šetriacich draslík, doplnkov draslíka, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (ako napr. heparín, ACE inhibítory), môže viesť k zvýšeniu hladín draslíka v sére (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne s Olmitou predpísať lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka, odporúča sa monitorovať hladinu draslíka.

Lítium

Bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia počas súbežného podávania s inhibítormi ACE a zriedkavo s antagonistami angiotenzínu II. Preto sa súbežné používanie Olmity a lítia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je podávanie Olmity potrebné, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej v dávkach > 3 g/deň a neselektívnych NSAID

Ak sa podávajú antagonisty angiotenzínu II súbežne s NSAID, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Okrem toho sa súbežným užívaním antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia funkcie obličiek a zvýšiť hladina draslíka v sére. Preto sa odporúča na začiatku súbežnej liečby monitorovať renálne funkcie a zabezpečiť náležitú hydratáciu pacienta.

Kolesevelam, sekvestrant žlčových kyselín

Súbežné podávanie kolesevelamium-chloridu, liečiva ktoré sa viaže na žlčové 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 kolesevelamium-chloridu zníži účinok interakcie týchto liečiv. Preto sa má zvážiť podanie olmesartanu-medoxomilu aspoň 4 hodiny pred podaním dávky kolesevelamium-chloridu (pozri časť 5.2).

Ďalšie informácie

Po liečbe antacidom (hydroxid hlinito-horečnatý) sa zaznamenalo mierne zníženie biologickej dostupnosti olmesartanu.

Olmesartan-medoxomil nemal žiadny významný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo farmakokinetiku digoxínu. Súbežné podávanie olmesartanu-medoxomilu s pravastatínom zdravým dobrovoľníkom nemalo žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku jednotlivých liečiv.

Olmesartan nemal žiadny klinicky relevantný inhibičný účinok na enzýmy ľudského cytochrómu P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 *in vitro* a žiadny alebo minimálny indukčný účinok na aktivitu cytochrómu P450 u potkana. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie medzi olmesartanom a liekmi, ktoré sa metabolizujú vyššie uvedenými enzýmami cytochrómu P450.

Možné interakcie súvisiace s amlodipínom, zložkou Olmity:

Účinok iných liečiv na amlodipín

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy ako je erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môžu významne zvýšiť expozíciu amlodipínu. Klinický prejav týchto zmien môže byť výraznejší u starších ľudí, kde sa zvyšuje riziko hypotenzie. Preto sa vyžaduje klinické monitorovanie a úprava dávkovania.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť úprava dávok počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Súbežné podávanie amlodipínu s grapefruitovou šťavou alebo s grapefruitom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže viesť k zvýšeniu biodostupnosti a následne zosilneniu antihypertenzného účinku.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat bola pozorovaná v súvislosti s hyperkaliémiou letálna komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Pre riziko hyperkaliémie sa neodporúča podávanie blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín, pacientom náchylným na malígnu hypertermiu ani pri liečbe malígnej hypertermie.

Účinok amlodipínu na iné liečivá

Hypotenzné účinky amlodipínu sa sčítavajú s hypotenznými účinkami iných antihypertenzív.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu spolu s 80 mg simvastatínu zvýšilo expozíciu simvastatínu o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. Dávka simvastatínu u pacientov liečených amlodipínom je obmedzená do 20 mg denne.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nebol doteraz úplne objasnený. Aby sa predišlo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úpravu dávky takrolimu.

mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR inhibítory, ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus, predstavujú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibitor. Pri súbežnom užívaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítormi.

Cyklosporín

Nevykonal sa štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom so zdravými dobrovoľníkmi alebo inými populáciami. Štúdie boli vykonané len s pacientmi po transplantácii obličky a pozorovali sa premenlivé zvýšenia najnižšej koncentrácie pred podaním ďalšej dávky (trough concentration) (v priemere 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich Olmitu sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita (pozri časť 4.3)

Nie sú dostupné žiadne údaje o užívaní Olmity u gravidných pacientok. Štúdie reprodukčnej toxicity s Olmitou na zvieratách sa neuskutočnili.

Olmesartan-medoxomil (liečivo v Olmite)

Použitie antagonistov angiotenzínu II sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie antagonistov angiotenzínu II je kontraindikované v 2. a 3. trimestri gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Keďže nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika v súvislosti s antagonistami angiotenzínu II, podobné riziko môže existovať aj pre túto skupinu liečiv. Ak sa pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE nepovažuje za nutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil v gravidite. Ak je už gravidita potvrdená, liečba antagonistami angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že liečba antagonistami angiotenzínu II počas 2. a 3. trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii antagonistom angiotenzínu II od 2. trimestra gravidity a neskôr, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky boli liečené antagonistom angiotenzínu II, musia byť starostlivo sledovaní pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín (liečivo v Olmite)

Údaje z limitovaného počtu gravidít vystavených amlodipínu nenaznačujú, že by mal amlodipín alebo iné antagonisty vápnika škodlivý účinok na zdravie plodu. Existuje však riziko predĺženého pôrodu.

V dôsledku toho sa užívanie Olmity neodporúča počas 1. trimestra gravidity a je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Olmesartan sa u laktujúcich potkanov vylučuje do mlieka. Nie je však známe, či olmesartan prechádza do ľudského materského mlieka.

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 – 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Nie sú žiadne informácie o používaní olmesartanu a amlodipínu počas dojčenia, preto sa Olmita neodporúča a počas dojčenia sa uprednostňuje alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermatozoí. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Olmity môže mať slabý alebo stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť alebo únava sa môžu niekedy vyskytnúť u pacientov užívajúcich antihypertenzíva a ovplyvniť ich schopnosť reagovať. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie počas liečby olmesartanom/amlodipínom boli periférny edém (11,3 %), bolesť hlavy (5,3 %) a závrat (4,5 %).

Nežiaduce reakcie olmesartanu/amlodipínu z klinických skúšaní, postregistračných štúdií bezpečnosti a spontánnych hlásení sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, rovnako ako nežiaduce reakcie jednotlivých zložiek olmesartanu-medoxomilu a amlodipínu na základe ich známych profilov bezpečnosti.

Výskyt nežiaducich reakcií je definovaný nasledovne:

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 (nemožno stanoviť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce reakcie	frekvencia výskytu		
		kombinácia olmesartan/amlodipín	olmesartan	amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukocytopénia			veľmi zriedkavé
	trombocytopénia		menej časté	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická reakcia/lieková precitlivenosť	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	anafylaktická reakcia		menej časté	
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperglykémia			veľmi zriedkavé
	hyperkaliémia	menej časté	zriedkavé	
	hypertriglyceridémia		časté	
	hyperurikémia		časté	
Psychické poruchy	zmätenosť			zriedkavé
	depresia			menej časté
	nespavosť			menej časté
	podráždenosť			menej časté
	znížené libido	menej časté		
	zmeny nálady (vrátane anxiety)			menej časté
Poruchy nervového systému	závrat	časté	časté	časté
	dysgeúzia			menej časté
	bolesť hlavy	časté	časté	časté (najmä na začiatku liečby)
	hypertónia			veľmi zriedkavé
	hypestézia	menej časté		menej časté
	letargia	menej časté		
	parestézia	menej časté		menej časté
	periférna neuropatia			veľmi zriedkavé
	posturálny závrat	menej časté		
	porucha spánku			menej časté
	somnolencia			časté
	synkopa	zriedkavé		menej časté
tremor			menej časté	
extrapyramídová porucha			neznáme	
Poruchy oka	poruchy videnia (vrátane diplopie)			časté

Poruchy ucha a labyrintu	tinitus			menej časté
	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angína pectoris		menej časté	menej časté (vrátane zhoršenia angíny pectoris)
	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a predsieňovej fibrilácie)			menej časté
	infarkt myokardu			veľmi zriedkavé
	palpitácie	menej časté		časté
	tachykardia	menej časté		
Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	zriedkavé	menej časté
	ortostatická hypotenzia	menej časté		
	začervenanie	zriedkavé		časté
	vaskulitída			veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchitída		časté	
	kašeľ	menej časté	časté	menej časté
	dyspnoe	menej časté		časté
	faryngitída		časté	
	rinitída		časté	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		časté	časté
	porucha vyprázdňovania (vrátane hnačky a zápchy)			menej časté
	zápcha	menej časté		
	hnačka	menej časté	časté	
	sucho v ústach	menej časté		menej časté
	dyspepsia	menej časté	časté	časté
	gastritída			veľmi zriedkavé
	gastroenteritída		časté	
	hyperplázia gingívy			veľmi zriedkavé
	nevoľnosť	menej časté	časté	časté
	pankreatitída			veľmi zriedkavé
	bolesť v hornej časti brucha	menej časté		
	vracanie	menej časté	menej časté	menej časté
enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)			veľmi zriedkavé	
Poruchy pečene a žľových ciest	zvýšenie hepatálnych enzýmov		časté	veľmi zriedkavé (najčastejšie s cholestázou)
	hepatitída			veľmi zriedkavé
	žltacka			veľmi zriedkavé
	autoimunitná hepatitída*		neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia			menej časté
	angioneurotický edém		zriedkavé	veľmi zriedkavé
	alergická dermatitída		menej časté	
	multiformný erytém			veľmi zriedkavé
	exantém		menej časté	menej časté
	exfoliatívna dermatitída			veľmi zriedkavé
	hyperhidróza			menej časté
	fotosenzitivita			veľmi zriedkavé
	pruritus		menej časté	menej časté
purpura			menej časté	

	Quinckeho edém			veľmi zriedkavé
	vyrážka	menej časté	menej časté	menej časté
	zmeny sfarbenia kože			menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm			veľmi zriedkavé
	žihľavka	zriedkavé	menej časté	menej časté
	toxická epidermálna nekrolýza			neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	opuch členkov			časté
	artralgia			menej časté
	artritída		časté	
	bolesť chrbta	menej časté	časté	menej časté
	svalové spazmy	menej časté	zriedkavé	menej časté
	bolesť svalov		menej časté	menej časté
	bolesť v končatine	menej časté		
	bolesť kostry		časté	
Poruchy obličiek a močových ciest	akútne zlyhanie obličiek		zriedkavé	
	hematúria		časté	
	časté močenie			menej časté
	poruchy močenia			menej časté
	nyktúria			menej časté
	polakizúria	menej časté		
	renálna insuficiencia		zriedkavé	
	infekcia močových ciest		časté	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektálna dysfunkcia/impotencia	menej časté		menej časté
	gynekomastia			menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	menej časté	menej časté	časté
	bolesť na hrudi		časté	menej časté
	edém tváre	zriedkavé	menej časté	
	únavu	časté	časté	časté
	príznaky podobné chrípke		časté	
	letargia		zriedkavé	
	malátnosť		menej časté	menej časté
	edém	časté		veľmi časté
	bolesť		časté	menej časté
	periférny edém	časté	časté	
	jamkovitý („pitting“) edém	časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený kreatinín v krvi	menej časté	zriedkavé	
	zvýšená kreatínfosfokináza v krvi		časté	
	znížený draslík v krvi	menej časté		
	zvýšená urea v krvi		časté	
	zvýšená kyselina močová v krvi	menej časté		
	zvýšená gama-glutamyltransferáza	menej časté		
	nárast hmotnosti			menej časté
	pokles hmotnosti			menej časté

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

Pri užívaní blokátorov receptorov angiotenzínu II boli hlásené ojedinelé prípady rabdomyolýzy.

Jednotlivé prípady extrapyramidálneho syndrómu boli hlásené u pacientov liečených amlodipínom.

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

Príznaky

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním olmesartanom/amlodipínom. Najpravdepodobnejšími účinkami predávkovania olmesartanom-medoxomilom sú hypotenzia a tachykardia; bradykardia by mohla byť vyvolaná stimuláciou parasymptatika (cez *nervus vagus*).

Predávkovanie amlodipínom pravdepodobne vedie k nadmernej periférnej vazodilatácii s výraznou hypotenziou a možnou reflexnou tachykardiou. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu.

Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Krátko po užití sa môže zväziť gastrická laváž. U zdravých osôb sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia okamžite alebo do 2 hodín od užitia podstatne znižuje absorpciu amlodipínu.

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Olmitou vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane dôsledného monitorovania funkcie srdca a pľúc, uloženia končatín do vyvýšenej polohy a sledovanie objemu cirkulujúcej tekutiny a množstva vylúčeného moču. Na úpravu vaskulárneho tonusu a krvného tlaku možno zväziť podanie vazokonstrikčných liečiv, ak nie sú kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov.

Vzhľadom na to, že amlodipín sa v značnej miere viaže na plazmatické bielkoviny, dialýza bude pravdepodobne neúčinná. Dialyzovateľnosť olmesartanu nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na systém renín-angiotenzín, antagonisty angiotenzínu II (ARB) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB02.

Mechanizmus účinku

Olmita je kombináciou antagonistu receptorov angiotenzínu II, olmesartanu-medoxomilu, a blokátora kalciového kanála, amlodipínium-bezylátu. Kombinácia týchto liečiv vykazuje aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako v prípade monoterapie jednotlivými liečivami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Fixná kombinácia olmesartan/amlodipín

V 8-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s dizajnom na hodnotenie viacerých faktorov u 1 940 pacientov (71 % pacienti bielej rasy a 29 % inej rasy) sa zistilo, že liečbou každou kombináciou dávok olmesartanu/amlodipínu sa dosiahlo významne väčšie zníženie diastolického a systolického tlaku ako liečbou jednotlivými zložkami v monoterapii. Priemerná zmena systolického/diastolického tlaku bola závislá od dávky: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg kombinácia, -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg kombinácia) a -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg kombinácia).

Olmesartan/amlodipín 40 mg/5 mg znižoval systolický/diastolický tlak v sede o ďalších 2,5/1,7 mmHg oproti olmesartanu/amlodipínu 20 mg/5 mg. Podobne olmesartan/amlodipín 40 mg/10 mg znižoval systolický/diastolický tlak v sede o ďalších 4,7/3,5 mmHg oproti olmesartanu/amlodipínu 40 mg/5 mg.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (<140/90 mmHg pre pacientov bez diabetu a < 130/80 mmHg pre pacientov s diabetom), bol 42,5 % pre olmesartan/amlodipín 20 mg/5 mg, 51,0 % pre olmesartan/amlodipín 40 mg/5 mg a 49,1 % pre olmesartan/amlodipín 40 mg/10 mg.

Vo väčšine prípadov sa antihypertenzný účinok olmesartanu/amlodipínu dosiahol v priebehu prvých dvoch týždňov liečby.

V druhej dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií sa hodnotila účinnosť pridania amlodipínu k liečbe pacientov bielej rasy, ktorých krvný tlak nebol dostatočne kontrolovaný 8-týždňovou monoterapiou olmesartanom-medoxomilom v dávke 20 mg.

U pacientov, ktorí pokračovali v užívaní iba 20 mg olmesartanu-medoxomilu sa po ďalších 8 týždňoch systolický/diastolický tlak znížil o -10,6/-7,8 mmHg. Pridanie 5 mg amlodipínu počas 8 týždňov viedlo k zníženiu systolického/diastolického tlaku o -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg pre pacientov bez diabetu a < 130/80 mmHg pre pacientov s diabetom), bol 44,5 % pre kombináciu 20 mg/5 mg oproti 28,5 % pre olmesartan-medoxomil v dávke 20 mg.

V ďalšom skúšaní sa hodnotilo pridanie rôznych dávok olmesartanu-medoxomilu u pacientov bielej rasy, ktorých krvný tlak nebol dostatočne kontrolovaný po 8 týždňoch monoterapie amlodipínom 5 mg.

U pacientov, ktorí pokračovali v užívaní iba 5 mg amlodipínu, sa po ďalších 8 týždňoch systolický/diastolický tlak znížil o -9,9/-5,7 mmHg. Pridanie 20 mg olmesartanu-medoxomilu sa prejavilo znížením systolického/diastolického tlaku o -15,3/-9,3 mmHg a pridanie 40 mg olmesartanu-medoxomilu sa prejavilo znížením krvného tlaku o -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg pre pacientov bez diabetu a < 130/80 mmHg pre pacientov s diabetom) bol 29,9 % v skupine, ktorá pokračovala v užívaní samotného 5 mg amlodipínu, 53,5 % pre olmesartan/amlodipín 20 mg/5 mg a 50,5 % pre olmesartan/amlodipín 40 mg/5 mg.

Randomizované údaje pacientov s nekontrolovanou hypertenziou porovnávajúce užívanie stredne vysokých dávok kombinácie olmesartan/amlodipín s užívaním zvyšujúcich sa dávok monoterapií amlodipínu alebo olmesartanu až po maximálnu dávku nie sú k dispozícii.

Tri uskutočnené štúdie potvrdili, že olmesartan/amlodipín podávaný jedenkrát denne udržal zníženie krvného tlaku počas celého 24-hodinového intervalu s pomerom minimálnej/maximálnej koncentrácie 71 % až 82 % pre systolický a diastolický tlak a 24-hodinovou účinnosťou potvrdenou ambulantným monitorovaním krvného tlaku.

Antihypertenzný účinok olmesartanu/amlodipínu nezávisel od veku a pohlavia a bol porovnateľný u pacientov s diabetom aj bez neho.

V dvoch otvorených, nerandomizovaných, rozšírených štúdiách sa preukázala pretrvávajúca účinnosť liečby olmesartanom/amlodipínom 40 mg/5 mg po 1 roku u 49 – 67 % pacientov.

Olmesartan-medoxomil (liečivo v Olmite)

Olmesartan-medoxomil je selektívny antagonist receptorov angiotenzínu II typ 1 (AT1).

Olmesartan-medoxomil sa rýchlo konvertuje na farmakologicky účinný metabolit, olmesartan.

Angiotenzín II je primárny 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 reabsorpciu sodíka obličkami. Olmesartan blokuje vazokonstrikčné účinky a účinky angiotenzínu II na sekréciu aldosterónu blokádou jeho väzby na AT 1 receptory v tkanivách, vrátane hladkého svalstva ciev a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od zdroja alebo dráhy syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu olmesartanu

na receptoroch angiotenzínu II (AT1) je zvýšenie plazmatickej koncentrácie renínu, koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II a určitý pokles plazmatickej koncentrácie aldosterónu.

Pri hypertenzii olmesartan-medoxomil v závislosti od dávky vyvoláva dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách. Doteraz nebolo dokázané, že by došlo k hypotenzii po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo k prudkému vzostupu krvného tlaku (*rebound* fenomén) po náhlom ukončení liečby.

Po podaní jedenkrát denne pacientom s hypertenziou vykazuje olmesartan-medoxomil účinné a rovnomerné zníženie krvného tlaku počas celého 24-hodinového intervalu dávkovania. Dávkovaním jedenkrát denne dochádza k podobnému zníženiu krvného tlaku ako pri dávkovaní dvakrát denne pri tej istej dennej dávke.

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) so 4 447 pacientmi s diabetom typu II s normoalbuminúriou a aspoň jedným ďalším rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas 3,2 roka (stredná doba sledovania) pacienti užívali buď olmesartan alebo placebo navyše ku antihypertenznej liečbe okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

V primárnom cieľovom ukazovateli štúdia preukázala signifikantné zníženie rizika v čase do vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave odchýlok tlaku krvi už nebolo toto zníženie rizika štatisticky významné. Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine olmesartanu (178 z 2 160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine placebo (210 z 2 139 pacientov).

Sekundárny cieľový parameter, 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 infarktov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs 26 pacientov (1,2 %)) a nekardiovaskulárnej mortality (11 pacientov (0,5 %) verzus 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita pri olmesartane bola číselne vyššia (26 pacientov (1,2 %) verzus 15 pacientov (0,7 %)) spôsobená najmä vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT, Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy) skúmala účinok olmesartanu na obličky a kardiovaskulárne výsledky u 577 randomizovaných pacientov s diabetom typu II so zjavnou nefropatiou v Japonsku a Číne. Počas strednej doby sledovania 3,1 roka pacienti užívali buď olmesartan alebo placebo navyše k iným antihypertenzívam vrátane ACE inhibítorov.

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

Amlodipín (liečivo v Olmíte)

Amlodipín je blokátor vápnikových kanálov, ktorý inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov cez potenciálovo závislé kanály L-typu do srdca a hladkého svalu. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj nedihydropyridínové väzbové miesta. Amlodipín vykazuje voči

cievam relatívnu selektivitu s väčším účinkom na bunky hladkého svalstva ciev ako na svalové bunky srdca. Antihypertenzný účinok amlodipínu vyplýva z priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo artérií, čo vedie k zníženiu periférnej rezistencie a tým k zníženiu krvného tlaku.

U pacientov s hypertenziou vyvoláva amlodipín v závislosti od dávky dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách. Doteraz nebolo dokázané, že by došlo k hypotenzii po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo k prudkému vzostupu krvného tlaku (*rebound* fenomén) po náhlom ukončení liečby.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou, amlodipín účinne znižuje krvný tlak v polohe v ľahu, sede i v stoji. Chronické užívanie amlodipínu nie je spojené s významnými zmenami srdcovej frekvencie alebo hladín katecholamínov v plazme. U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu znižujú vaskulárnu rezistenciu a zvyšujú rýchlosť glomerulárnej filtrácie a efektívny prietok plazmy obličkami, bez zmeny filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

V hemodynamických skúšaniach u pacientov so zlyhávaním srdca a v klinických skúšaniach s využitím záťažových testov u pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA II – IV sa preukázalo, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje zhoršenie klinického stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III – IV užívajúcich digoxín, diuretiká a inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázala, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so zlyhávaním srdca.

V naväzujúcej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) sa ukázalo, že amlodipín nemal žiadny účinok na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so zlyhávaním srdca NYHA III – IV neischemického pôvodu bez klinických príznakov, užívajúcich stabilné dávky ACE inhibitorov, digitálistu a diuretík. V tejto istej populácii bola liečba amlodipínom spojená s vyšším výskytom pľúcneho edému, napriek nevýznamnému rozdielu v incidencii zhoršenia zlyhávania srdca v porovnaní s placebom.

Štúdia liečby na prevenciu srdcového infarktu (ALLHAT)

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbiditu-mortality nazvaná Štúdia antihypertenznej a tuky znižujúcej liečby na prevenciu srdcového infarktu (ALLHAT) porovnávala terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikových kanálov) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor), ako terapie prvej línie oproti terapii tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri stredne závažnej až závažnej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 a starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca, vrátane infarktu myokardu alebo mozgovej príhody v minulosti (> 6 mesiacov pred zaradením) alebo diagnostikované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (51,5 %), diabetes mellitus 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej srdcovej komory diagnostikovanú EKG alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie (21,9 %).

Primárnym cieľovým parametrom bol kompozit fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom parametri nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom: RR 0,98 95 % CI (0,90 – 1,07), $p = 0,65$. Spomedzi sekundárnych parametrov bol výskyt zlyhávania srdca (zložka kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyšší v skupine amlodipínu oproti chlortalidónu (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI (1,25 – 1,52), $p < 0,001$). V celkovej mortalite však medzi amlodipínom a chlortalidónom nebol významný rozdiel (RR 0,96 95 % CI [0,89 – 1,02] $p = 0,20$).

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 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 blokátorom 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 s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fixná kombinácia olmesartan/amlodipín

Po perorálnom užití fixnej kombinácie olmesartan/amlodipín sa maximálne plazmatické koncentrácie olmesartanu dosiahnu do 1,5 – 2 hodín a amlodipínu do 6 – 8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie oboch liečiv fixnej kombinácie olmesartan/amlodipín zodpovedajú rýchlosti a miere absorpcie po užití oboch liečiv v samostatných tabletách. Jedlo neovplyvňuje biologickú dostupnosť olmesartanu a amlodipínu v ich kombinácii.

Olmesartan-medoxomil (liečivo v Olmite)

Absorpcia a distribúcia

Olmesartan-medoxomil je prekursor. Počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa rýchlo konvertuje na farmakologicky aktívny metabolit, olmesartan, prostredníctvom esteráz v črevnej sliznici a v portálnej krvi. V plazme ani v exkrétoch sa nenašiel žiadny intaktný olmesartan-medoxomil alebo intaktný bočný reťazec medoxomilovej zložky. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy bola 25,6 %.

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

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

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike olmesartanu v súvislosti s pohlavím.

Olmesartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (99,7 %), ale potenciál pre klinicky významné interakcie spôsobené vytiesnením z väzby na proteíny medzi olmesartanom a inými súbežne podávanými liečivami s rozsiahlou väzbou 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).

Biotransformácia a eliminácia

Celkový plazmatický klírens bol typicky 1,3 l/h (CV 19 %) a v porovnaní s prietokom krvi pečenu bol relatívne pomalý (cca 90 l/h). Po jednorazovej perorálnej dávke ¹⁴C-rádioaktívne značeného olmesartanu-medoxomilu sa 10 – 16 % podanej rádioaktivity vylúčilo močom (prevažná väčšina podanej dávky do 24 hodín) a zvyšná časť zachytenej rádioaktivity sa vylúčila v stolici. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že vstrebaný olmesartan sa eliminuje obličkami (cca 40 %) a hepatobiliárnou exkréciou (cca 60 %). Celá zachytená rádioaktivita bola identifikovaná ako olmesartan. Žiadne iné významné metabolity neboli zistené. Enterohepatálna recyklácia olmesartanu je minimálna. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, pacientom s biliárnou obštrukciou je jeho použitie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Terminálny eliminačný polčas olmesartanu po opakovanom perorálnom podaní je medzi 10 a 15 hodinami. Rovnovážny stav sa dosiahne po niekoľkých prvých dávkach a žiadna ďalšia akumulácia sa po 14 dňoch opakovaného podávania nedokázala. Renálny klírens je približne 0,5 – 0,7 l/h a nie je závislý od dávky.

Liekové interakcie

Kolesevelam, sekvestrant žľových kyselín:

Súbežné podávanie 40 mg olmesartanu-medoxomilu a 3 750 mg kolesevelamium-chloridu zdravým dobrovoľníkom viedlo k 28 % zníženiu C_{max} a k 39 % zníženiu AUC olmesartanu. Menšie účinky, 4 % zníženie C_{max} a 15 % zníženie AUC bolo pozorované, keď sa olmesartan-medoxomil podal 4 hodiny pred kolesevelamium-chloridom. Eliminačný polčas olmesartanu bol znížený o 50 – 52 % bez ohľadu na to, či bol podávaný súbežne alebo 4 hodiny pred kolesevelamium-chloridom (pozri časť 4.5).

Amlodipín (liečivo v Olmite)

Absorpcia a distribúcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s dosiahnutím maximálnej hladiny v krvi medzi 6 – 12 h po podaní dávky. Predpokladá sa, že absolútna biodostupnosť je medzi 64 – 80 %. Distribučný objem je cca 21 l/kg. Štúdie *in vitro* preukázali, že cca 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Absorpcia amlodipínu nie je ovplyvnená súbežným príjmom jedla.

Biotransformácia a eliminácia

Terminálny eliminačný plazmatický polčas je 35 – 50 h po dávkovaní jedenkrát denne. Amlodipín sa výrazne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity. Cca 10 % materského liečiva a 60 % metabolitov sa vylúči močom.

Olmesartan-medoxomil a amlodipín (liečivá v Olmite)

Osobitné populácie

Pediatrická populácia (menej ako 18 rokov)

Farmakokinetické údaje o pediatrických pacientoch nie sú k dispozícii.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

U pacientov s hypertenziou je AUC olmesartanu v rovnovážnom stave zvýšená o približne 35 % u starších ľudí (65 – 75 rokov) a približne o 44 % u veľmi starých ľudí (≥ 75 rokov) v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (pozri časť 4.2). To môže čiastočne súvisieť s miernym poklesom funkcie obličiek v tejto skupine pacientov. Odporúčané dávkovanie pre starších ľudí je však rovnaké, aj keď pri zvyšovaní dávok je potrebná opatrnosť.

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií je podobný u starších aj mladších osôb. U starších ľudí má klírens amlodipínu klesajúcu tendenciu, výsledkom čoho je zvýšenie AUC a eliminačného polčasu. Zvýšenie AUC a eliminačného polčasu u pacientov so zlyhávaním srdca bolo v štúdií s pacientmi v tejto vekovej skupine očakávané (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa AUC olmesartanu v rovnovážnom stave zvýšila o 62 % pri miernej, o 82 % pri stredne závažnej alebo o 179 % pri závažnej poruche funkcie obličiek v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb (pozri časti 4.2 a 4.4).

Amlodipín sa vo významnej miere metabolizuje na neúčinné metabolity. 10 % liečiva sa vylučuje močom v nezmenenej podobe. Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nezodpovedajú stupňu poruchy funkcie obličiek. Týmto pacientom sa amlodipín môže podávať v bežnej dávke. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke sú hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % a 65 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb. Nenaviazaná frakcia olmesartanu po dvoch hodinách od podania zdravým osobám bola 0,26 %, pacientom s miernou poruchou funkcie pečene bola 0,34 % a 0,41 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Po opakovanom podaní pacientom so stredne závažnou poruchou pečene je priemerná AUC opäť o 65 % vyššia ako v kontrolnej skupine zdravých osôb. Priemerná C_{max} olmesartanu je u pacientov s poruchou funkcie pečene podobná ako u zdravých osôb. Olmesartan-medoxomil nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4).

Klinické údaje o podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Klírens amlodipínu je znížený a eliminačný polčas je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene, čo sa prejavuje zvýšením AUC o približne 40 % – 60 % (pozri časti 4.2, 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe predklinického toxikologického profilu jednotlivých liečiv sa pre kombináciu nepredpokladá žiadne zvýraznenie toxických účinkov, pretože cieľové miesta účinku liečiv sú rôzne, t.j. obličky pre olmesartan-medoxomil a srdce pre amlodipín.

V trojmesačnej štúdií toxicity po opakovanom podaní perorálnych dávok kombinácie olmesartan-medoxomil/amlodipín sa u potkanov pozorovali nasledovné zmeny: pokles parametrov počtu červených krviniek a zmeny v obličkách, pričom oba môžu byť indukované olmesartanom-medoxomilom; zmeny v črevách (luminálna dilatácia a difúzne zhrubnutie sliznice ilea a hrubého čreva), nadobličkách (hypertrofia glomerulárnych kortikálnych buniek a vakuolizácia fascikulárnych kortikálnych buniek) a hypertrofia kanálikov v prsnej žľaze, čo môže byť indukované amlodipínom. Tieto zmeny nezvyšovali predtým zaznamenanú ani existujúcu toxicitu jednotlivých zložiek, ani nevyvolávali nové toxické pôsobenie a neboli pozorované synergické toxické účinky.

Olmesartan-medoxomil (liečivo v Olmite)

V štúdiách chronickej toxicity na potkanoch a psoch mal olmesartan-medoxomil podobné účinky ako iné antagonisty AT1 receptorov a ACE inhibítory: v krvi bola zvýšená hodnota močoviny (BUN) a kreatinínu; zníženie hmotnosti srdca; zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit); histologické nálezy naznačujúce poškodenie obličiek (lézie renálneho epitelu, zhrubnutie bazálnej membrány, dilatácia tubulov). Tieto nežiaduce účinky spôsobené farmakologickým účinkom olmesartanu-medoxomilu sa vyskytli aj v predklinických skúšaníach s inými antagonistami AT1 receptorov a ACE inhibítormi a možno ich znížiť súbežným podaním chloridu sodného perorálne. U oboch druhov zvierat sa zistilo zvýšenie aktivity renínu v plazme a hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Predpokladá sa však, že tieto zmeny pripisované skupinovému účinku ACE inhibítorov a ďalších antagonistov AT1 receptorov, nemajú žiadny klinický význam.

Zistilo sa, že rovnako ako iné antagonisty AT1 receptorov, aj olmesartan-medoxomil zvyšoval incidenciu chromozómových zlomov v bunkových kultúrach *in vitro*. V niekoľkých *in vivo* štúdiách s olmesartanom-medoxomilom podávaným vo veľmi vysokých perorálnych dávkach až do 2 000 mg/kg, sa nezistili žiadne relevantné účinky. Súhrnné údaje z programu komplexného testovania genotoxicity poukazujú na to, že genotoxický účinok olmesartanu v klinickej praxi je veľmi nepravdepodobný.

Olmesartan-medoxomil nebol karcinogénny ani u potkanov v štúdiu trvajúcej 2 roky, ani vo dvoch 6-mesačných štúdiách karcinogenicity na transgénnych myšiach.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch olmesartan-medoxomil neovplyvnil fertilitu a nezistil sa žiaden teratogénny účinok. Rovnako ako pri iných antagonistoch angiotenzínu II, sa po expozícii olmesartanu-medoxomilu znížilo prežívanie potomstva a po expozícii samíc v neskorých štádiách gravidity a počas laktácie došlo k dilatácii obličkovej panvičky. Rovnako ako iné antihypertenzíva, bol olmesartan-medoxomil toxickjší pre brezivé králiky ako pre brezivé potkany, ale bez náznaku fetotoxického účinku.

Amlodipín (liečivo v Olmite)

Reprodukčná toxikológia

V reprodukčných štúdiách na potkanoch a myšiach sa prejavilo oneskorenie pôrodu, predĺženie času trvania pôrodu a zníženie prežívania mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí stanovená v mg/kg.

Poruchy fertility

Neprejavil sa vplyv na plodnosť potkanov, ktorým bol podávaný amlodipín (samcom 64 dní a samiciam 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky pre človeka 10 mg v prepočte na mg/m²). V inej štúdiu na potkanoch, v ktorej bol samcom potkanov podávaný amlodipínium-bezylát po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou v mg/kg odporúčanou pre človeka, bol zaznamenaný pokles folikuly-stimulujúceho hormónu v plazme a testosterónu a zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertolihov buniek.

Karcinogenita a mutagenita

U myši a potkanov, ktorým bol podávaný amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň nebola preukázaná karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši podobne a pre potkany dvojnásobok* maximálnej odporúčanej klinicky používanej dávky 10 mg na mg/m²) bola blízka maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity nepreukázali žiadne účinky súvisiace s liekom na génovej ani chromozómovej úrovni.

* na základe telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

silicifikovaná celulóza, mikrokryštalická
kukuričný škrob, predželatinovaný
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal pre 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350
mastenec

Filmový obal pre 40 mg/5 mg filmom obalené tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
oxid železitý, žltý (E172)

Filmový obal pre 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
oxid železitý, žltý (E172)
oxid železitý, červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Olmita 20 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0243/17-S
Olmita 40 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0244/17-S
Olmita 40 mg/10 mg filmom obalené tablety: 58/0245/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. augusta 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023

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