

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Olimestra 10 mg filmom obalené tablety
Olimestra 20 mg filmom obalené tablety
Olimestra 40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Olimestra 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg olmesartanu-medoxomilu.

Olimestra 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olmesartanu-medoxomilu.

Olimestra 40 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartanu-medoxomilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

10 mg

Jedna tableta obsahuje 54,63 mg laktózy.

20 mg

Jedna tableta obsahuje 109,25 mg laktózy.

40 mg

Jedna tableta obsahuje 218,50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

10 mg: biele okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou S1 na jednej strane tablety s priemerom 6,5 mm.

20 mg: biele okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou S2 na jednej strane tablety s priemerom 8 mm.

40 mg: biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou S3 na jednej strane tablety, rozmery tablety 13 x 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Liečba hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka olmesartanu-medoxomilu je 10 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorým sa krvný tlak adekvátne neupraví, sa môže dávka zvýšiť na 20 mg olmesartanu-medoxomilu denne ako optimálna dávka. Ak je potrebné ďalšie zníženie krvného tlaku, denná dávka olmesartanu-medoxomilu sa môže zvýšiť na maximálnu dennú dávku 40 mg, alebo pridať terapia hydrochlórtiazidom.

Antihypertenzný účinok olmesartanu-medoxomilu sa prejaví do 2 týždňov od začiatku liečby s maximálnym účinkom po 8 týždňoch. Počas nastavovania pacienta na správnu dávku treba brať túto skutočnosť do úvahy.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

U starších ľudí nie je vo všeobecnosti nutná úprava dávky (pozri dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek). Ak je nutné nastavenie maximálnej dávky 40 mg denne, krvný tlak má byť starostlivo monitorovaný.

Pacienti s poruchou 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 sú nedostatočné skúsenosti s podávaním vyšších dávok tejto skupine pacientov. Aplikácia olmesartanu-medoxomilu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) sa neodporúča kvôli limitovaným skúsenostiam v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.4, 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je nutná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka olmesartanu-medoxomilu 10 mg jedenkrát denne a maximálna dávka nemá prekročiť 20 mg jedenkrát denne. Odporúča sa starostlivé sledovanie krvného tlaku a funkcie obličiek u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí sú súčasne liečení diuretikami a/alebo inými antihypertenzívami.

Nie sú skúsenosti s olmesartanom-medoxomilom u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa jeho podávanie tejto skupine pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2). Olmesartan-medoxomil sa nemá používať u pacientov s biliárnou obštrukciou (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 6 až 18 rokov

Odporúčaná začiatková dávka olmesartanu-medoxomilu u detí vo veku 6 až 18 rokov je 10 mg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne. U detí, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný pri tejto dávke, sa môže dávka olmesartanu-medoxomilu zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne. Ak sa vyžaduje ďalšie zníženie krvného tlaku, u detí s hmotnosťou nad 35 kg sa môže dávka olmesartanu-medoxomilu zvýšiť na maximálne 40 mg. U detí s hmotnosťou menej ako 35 kg denná dávka nesmie prekročiť 20 mg.

Ďalšia pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť olmesartanu-medoxomilu u detí vo veku 1 až 5 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie.

Olmesartan-medoxomil sa nemá používať u detí mladších ako 1 rok z dôvodu obáv o bezpečnosť a nedostatku údajov v tejto vekovej skupine.

Spôsob podávania

Olimestra sa odporúča užívať približne v rovnakom dennom čase kvôli lepšej compliance pacienta, užívať sa môže s jedlom alebo bez jedla, napr. v čase raňajok. Tableta sa má prehltnúť vcelku, nerozžutá, s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár vody).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

Biliárna obštrukcia (pozri časť 5.2).

Súbežné užívanie 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 tekutín a/alebo sodíka, ktorý vznikol následkom intenzívnej diuretickej liečby, dietetickým obmedzením príjmu solí, hnačkou alebo vracaním, môže vzniknúť najmä po prvej dávke symptomatická hypotenzia. Pred podaním olmesartanu-medoxomilu je potrebné tieto stavy korigovať.

Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a renálne funkcie závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo základným ochorením obličiek vrátane arteriálnej stenózy), býva terapia inými liečivami ovplyvňujúcimi tento systém spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou, zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním. Možnosť podobných účinkov sa nedá vylúčiť ani u antagonistov receptorov angiotenzínu II.

Renovaskulárna hypertenzia

Počas terapie liečivami ovplyvňujúcimi systém renín-angiotenzín-aldosterón je zvýšené riziko vzniku 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

Ak sa olmesartan-medoxomil podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Použitie olmesartanu-medoxomilu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) (pozri časť 4.2, 5.2). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním olmesartanu-medoxomilu pacientom, ktorým sa v krátkom čase pred uvažovanou liečbou transplantovala oblička alebo pacientom v konečnom štádiu renálneho ochorenia (t.j. klírens kreatinínu < 12 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Nie sú skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa neodporúča použitie olmesartanu-medoxomilu v tejto skupine pacientov (pozri časť 4.2 pre odporúčané dávkovanie u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene).

Hyperkaliémia

Použitie liekov s účinkom na systém renín-angiotenzín-aldosterón môže spôsobiť hyperkaliémiu.

Toto riziko, ktoré môže byť fatálne, je zvýšené u starších ľudí, u pacientov s renálnou insuficienciou, diabetikov, u pacientov súbežne liečených inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka a/alebo u pacientov s pridruženými stavmi.

Pred použitím liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa má zvážiť pomer prínosu a rizika a alternatívy liečby.

Hlavné riziká hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť, sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (> 70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo doplnky draslíka. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny liekov môžu vyvolať hyperkaliémiu: náhrady soli obsahujúce draslík, diuretiká šetriace draslík, ACE inhibítory, antagonisti receptorov angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim.

- Pridružené stavy, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršenie funkcie obličiek, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekciu), lýza buniek (napr. akútna ischemia končatín, rabdomyolýza, rozsiahle poranenia).

U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.5).

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.

Lítium

Kombinácia olmesartanu-medoxomilu s lítium sa rovnako ako u iných antagonistov receptorov angiotenzínu II neodporúča (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne; obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako u iných liečiv s vazodilatačným účinkom, mimoriadnu pozornosť treba venovať pacientom s aortálnou stenózou alebo stenózou mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom obvykle neodpovedajú na antihypertenzíva, ktorých účinkom je inhibícia systému renín-angiotenzín. Použitie olmesartanu-medoxomilu sa preto u týchto pacientov neodporúča.

Enteropatia podobná sprue

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená chronická hnačka s významným úbytkom hmotnosti u pacientov, ktorí užívali olmesartan niekoľko mesiacov až rokov, pravdepodobne spôsobená lokálnou reakciou oneskorenej precitlivenosti. Biopsie čreva u týchto pacientov často ukázali atrofiu klkov. Ak u pacienta vzniknú tieto príznaky počas liečby olmesartanom, treba vylúčiť inú etiológiu. V prípade, že nebola dokázaná iná etiológia, zvažuje sa prerušenie liečby olmesartanom-medoxomilom. V prípadoch, keď príznaky vymiznú a enteropatia podobná sprue bola potvrdená biopsiou, nesmie sa znovu začať liečba olmesartanom-medoxomilom.

Etnické rozdiely

Hypotenzný účinok olmesartanu-medoxomilu je rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II o niečo slabší v černošskej populácii ako u iných rás. Príčinou je pravdepodobne vyššia prevalencia nízkoreninového stavu v černošskej populácii s hypertenziou.

Gravidita

Liečba antagonistami angiotenzínu II (AIIRA) sa nesmie začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby blokátorom angiotenzínových receptorov považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak je potvrdená gravidita, liečba antagonistami angiotenzínu II má byť okamžite ukončená a v prípade potreby sa môže začať vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Nie je známe, či sú interakcie u detí podobné ako u dospelých.

Účinky iných liekov na olmesartan-medoxomil:

Liečba inými antihypertenzívami

Súbežné užívanie iných antihypertenzív môže zosilniť antihypertenzný účinok olmesartanu-medoxomilu.

ACE inhibitory, blokátory receptorov angiotenzínu II alebo aliskirén

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

Doplňky draslíka a draslík šetriace diuretiká

Na základe skúseností môže používanie iných liečiv ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín spolu s diuretikami šetriacimi draslík, doplnkami draslíka, náhradami solí s obsahom draslíka alebo inými liečivami zvyšujúcimi hladinu draslíka v sére (napr. heparín) viesť k zvýšeniu hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie týchto liečiv sa preto neodporúča.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej v dávkach > 3 g/deň a tiež COX-2 inhibítorov) a antagonisti receptorov angiotenzínu II môžu pôsobiť synergicky znížením glomerulárnej filtrácie. Rizikom súbežného použitia NSAID a AIIIRA je výskyt akútneho renálneho zlyhania. Odporúča sa preto na začiatku liečby monitorovanie renálnych funkcií, ako aj pravidelná hydratácia pacienta.

Okrem toho môže súbežná liečba oslabiť antihypertenzný účinok antagonistov receptorov angiotenzínu II, čo vedie k čiastočnej strate účinnosti.

Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľčové kyseliny

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

Iné liečivá

Po liečbe antacidom (hydroxid hlinito-horečnatý) sa pozorovala mierne zníženie biologickej dostupnosti olmesartanu-medoxomilu. Súbežné podávanie warfarínu a digoxínu nemalo žiaden vplyv na farmakokinetiku olmesartanu.

Účinok olmesartanu-medoxomilu na iné liečivá:

Lítium

Bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia počas súbežného podávania s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a antagonistami angiotenzínu II. Preto sa užívanie olmesartanu-medoxomilu v kombinácii s lítiom neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

Iné liečivá

V špecifických klinických štúdiách sa u zdravých dobrovoľníkov skúmali kombinácie s warfarínom, digoxínom, antacidom (hydroxid hlinito-horečnatý), hydrochlórtiazidom a pravastatínom. Nezistili sa

žiadne klinicky významné interakcie a olmesartan-medoxomil nemal žiadny signifikantný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo farmakokinetiku digoxínu.

Olmesartan nemá klinicky významný inhibičný účinok *in vitro* na enzýmy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ľudského cytochrómu P450 a žiadny, alebo minimálny indukčný účinok na aktivitu cytochrómu P450 u potkana. Na základe týchto výsledkov sa *in vivo* interakčné štúdie so známymi inhibítormi a induktormi enzýmov cytochrómu P450 nevykonávali, pretože sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie medzi olmesartanom a liečivami, ktoré sa metabolizujú horeuvedenými enzýmami cytochrómu P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Keďže nie sú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov angiotenzínu II, podobné riziko môže existovať pre túto skupinu liekov. Ak nie je pokračovanie liečby blokátorom receptorov angiotenzínu považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený profil bezpečnosti pre použitie v gravidite. Ak je potvrdená gravidita, liečba antagonistami angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že liečba antagonistami angiotenzínu II v druhom a treťom trimestri indukuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii antagonistom angiotenzínu II od druhého trimestra, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky.

Deti matiek, ktoré užívali antagonisty angiotenzínu II, majú byť starostlivo monitorované pre výskyt hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Olmesartan sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov, ale nie je známe, či sa vylučuje aj do ľudského mlieka. Nakoľko nie sú dostupné informácie o používaní Olimestry počas dojčenia, Olimestra sa v tomto období neodporúča a uprednostňuje sa liečba liekmi, ktoré majú potvrdený bezpečnostný profil pre použitie počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Olimestra má slabý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú antihypertenzíva, sa môže občas vyskytnúť závrat alebo únava, čo môže ovplyvniť ich schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu:

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby olmesartanom-medoxomilom sú bolesť hlavy (7,7 %), príznaky podobné chrípke (4,0 %) a závrat (3,7 %).

V monoterapeutických, placebom kontrolovaných štúdiách, bol jediným nežiaducim účinkom jednoznačne súvisiacim s liečbou závrat (2,5 % výskyt u pacientov liečených olmesartanom-medoxomilom a 0,9 % v skupine s placebom).

O niečo vyšší výskyt hypertriglyceridémie (2,0 % vs 1,1 %) a zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy (1,3 % vs 0,7 %) bol pozorovaný v skupine pacientov liečených olmesartanom-medoxomilom v porovnaní s placebom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nasledujúce nežiaduce reakcie pri olmesartane-medoxomile hlásené z klinických skúšaní, postmarketingových bezpečnostných štúdií a spontánnych hlásení sú uvedené v tabuľke nižšie.

Sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu použitím nasledujúcej klasifikácie: 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia	menej časté
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	hypertriglyceridémia	časté
	hyperurikémia	časté
	hyperkaliémia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté
	bolesť hlavy	časté
Poruchy ucha a a labyrintu	vertigo	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angína pectoris	menej časté
Poruchy ciev	hypotenzia	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchitída	časté
	faryngitída	časté
	kašeľ	časté
	rinitída	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastroenteritída	časté
	hnačka	časté
	abdominálna bolesť	časté
	nauzea	časté
	dyspepsia	časté
	vracanie	menej časté
	enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	autoimunitná hepatitída*	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	exantém	menej časté
	alergická dermatitída	menej časté
	žihľavka	menej časté
	vyrážka	menej časté
	pruritus	menej časté
	angioedém	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artritída	časté
	bolesť chrbta	časté
	bolesť kostry	časté
	bolesť svalov	menej časté
	svalové kŕče	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	hematúria	časté
	infekcie močového traktu	časté
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé
	renálna insuficiencia	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť	časté
	bolesť v hrudi	časté
	periférny edém	časté

	príznaky podobné chrípke	časté
	únava	časté
	opuch tváre	menej časté
	asténia	menej časté
	nevoľnosť	menej časté
	letargia	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie hepatálnych enzýmov	časté
	zvýšenie urey v krvi	časté
	zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	časté
	zvýšenie kreatinínu v krvi	zriedkavé

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

Ojedinelé prípady rabdomyolýzy boli hlásené v časovej súvislosti s liečbou blokátormi receptorov angiotenzínu II.

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

U starších ľudí je frekvencia hypotenzie mierne zvýšená zo zriedkavej na menej častú.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť olmesartanu bola sledovaná u 361 detí a dospievajúcich vo veku 1 – 17 rokov v dvoch klinických skúšaní. Zatiaľ čo charakter a závažnosť nežiaducich účinkov sú podobné ako u dospelých, frekvencia nasledujúcich nežiaducich účinkov je vyššia u detí:

- krvácanie z nosa je častý nežiaduci účinok u detí (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$), ktorý nebol hlásený u dospelých.
- počas 3 týždňov v dvojito zaslepenej štúdií bol výskyt závratu urgentne vyžadujúceho liečbu a bolesti hlavy takmer dvojnásobný u detí vo veku 6 – 17 rokov v skupine olmesartanu s vysokou dávkou.

Celkový bezpečnostný profil olmesartanu u pediatrických pacientov sa nelíši významne od bezpečnostného profilu u dospelých.

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

S predávkovaním u ľudí sú len malé skúsenosti. Najpravdepodobnejším príznakom predávkovania je hypotenzia. V prípade predávkovania pacienta treba starostlivo monitorovať a začať symptomatickú a podpornú liečbu.

Zatiaľ nie sú dostupné informácie, či je olmesartan dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisti receptorov angiotenzínu II, samotné, ATC kód: C09CA08

Mechanizmus účinku/farmakodynamické účinky

Olmesartan-medoxomil je silný perorálne účinný selektívny antagonista receptorov angiotenzínu II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptormi, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu AT₁ receptorov

angiotenzínu II je zvýšenie plazmatickej hladiny renínu, koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II a určité zníženie plazmatickej koncentrácie aldosterónu.

Angiotenzín II je primárne vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie sprostredkovejanej cez typ 1 (AT₁) receptory.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov s hypertenziou podanie olmesartanu-medoxomilu vyvolá dlhotrvajúce, od dávky závislé zníženie krvného tlaku v artériách. Doposiaľ nie sú informácie, že by došlo k hypotenzii po prvej dávke, tachyfylaxii počas dlhodobej liečby alebo k *rebound* hypertenzii po prerušení liečby.

Dávkovaním olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne sa dosiahne účinný plynulý pokles krvného tlaku počas celého intervalu 24 hodín. Dávkovanie jedenkrát denne dosahuje podobný pokles krvného tlaku ako podávanie rovnakej dennej dávky rozdelennej na 2 denné dávky.

Pri kontinuálnej liečbe sa maximálny pokles krvného tlaku dosiahne do 8 týždňov od začatia liečby, hoci podstatný pokles krvného tlaku sa pozoruje po 2 týždňoch. Súbežná liečba s hydrochlórtiazidom má aditívny účinok na pokles krvného tlaku a pacienti ju dobre tolerujú.

Vplyv olmesartanu 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 vzniku kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas 3,2 roka (stredná doba sledovania), pacienti užívali olmesartan alebo placebo pridané k ďalšiemu antihypertenzívu okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

Ako primárny cieľový ukazovateľ, štúdia preukázala významné zníženie rizika v čase do vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave odchýlok v tlaku krvi už nebolo viac toto zníženie rizika štatisticky významné. Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % (178 z 2 160) pacientov v skupine olmesartanu a u 9,8 % (210 z 2 139) pacientov v skupine s placebom.

Sekundárny cieľový ukazovateľ, 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 podobnému pomeru 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 %) vs 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita s olmesartanom bola numericky zvýšená (26 pacientov (1,2 %) vs 15 pacientov (0,7 %)), čo bolo spôsobené najmä vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Štúdia Vplyv olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT) skúmala účinok olmesartanu na obličky a kardiovaskulárny systém u 577 randomizovaných japonských a čínskych pacientov s diabetom typu II so zjavnou nefropatiou. Počas 3,1 roka (stredná doba sledovania) pacientov, ktorí užívali olmesartan alebo placebo pridané k ďalším antihypertenzívam vrátane ACE inhibítorov.

Primárny zložený cieľový ukazovateľ (čas do prvého zdvojnásobenia hladiny sérového kreatinínu, koncové štádium obličkovej choroby, smrť zo všetkých príčin) sa vyskytol u 116 pacientov v skupine s olmesartanom (41,1 %) a 129 pacientov v skupine s placebom (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 – 1,24); p = 0,791). Sekundárny zložený kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 40 pacientov liečených olmesartanom (14,2 %) a 53 pacientov s placebom (18,7 %). Tento zložený kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ zahŕňal smrť z kardiovaskulárnych príčin u 10 (3,5 %) pacientov užívajúcich olmesartan versus 3 (1,1 %) užívajúcich placebo, celkovú mortalitu 19 (6,7 %) pacientov užívajúcich olmesartan versus 20 (7,0 %) užívajúcich placebo, nefatálnu mozgovú príhodu 8 (2,8 %) pacientov užívajúcich olmesartan

versus 11 (3,9 %) užívajúcich placebo a nefatálny infarkt myokardu 3 (1,1 %) pacientov užívajúcich olmesartan versus 7 (2,5 %) užívajúcich placebo.

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 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.

Pediatrická populácia

Antihypertenzné účinky olmesartanu-medoxomilu boli hodnotené v pediatrickej populácii randomizovanou, dvojito zaslepenou, placebom kontrolovanou štúdiu u 302 hypertenzných pacientov vo veku 6 – 17 rokov. Skúmaná populácia pozostávala z kohorty 112 pacientov čiernej pleti a z kohorty 190 pacientov zmiešaných rás vrátane 38 černochohov. Etiológia hypertenzie bola prevažne esenciálna hypertenzia (87 % v černošskej kohorte a 67 % v zmiešanej kohorte). Pacienti s telesnou hmotnosťou 20 až < 35 kg boli randomizovaní na 2,5 mg (nízka dávka) alebo 20 mg (vysoká dávka) olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg boli randomizovaní na 5 mg (nízka dávka) alebo 40 mg (vysoká dávka) olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne. Olmesartan-medoxomil v závislosti od dávky významne znížil systolický aj diastolický krvný tlak v dávkach prispôbených hmotnostnej kategórii.

Olmesartan-medoxomil v nízkej aj vysokej dávke významne znížil systolický krvný tlak, pri nízkej dávke o 6,6 mmHg a pri vysokej dávke o 11,9 mmHg z východiskových hodnôt. Tento účinok bol pozorovaný aj počas 2 týždňov v randomizovanej fáze vysadenia lieku, kde oba priemerné tlaky krvi, systolický aj diastolický, ukázali štatisticky významný návrat v skupine placebo v porovnaní so skupinou olmesartanu medoxomilu. Liečba bola účinná u pediatrických pacientov s primárnou aj sekundárnou hypertenziou. Ako bolo pozorované v dospelých populáciách, zníženia krvného tlaku boli menšie u pacientov čiernej pleti.

V tej istej štúdiu dostávalo 59 pacientov vo veku 1 až 5 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 5 kg 0,3 mg/kg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne počas 3 týždňov v otvorenej fáze štúdie, a potom boli randomizovaní na podávanie olmesartanu-medoxomilu alebo placebo v dvojito zaslepenej fáze. Na konci druhého týždňa vysadenia bol priemerný systolický/diastolický tlak krvi pri najnižšej hodnote o 3/3 mmHg nižší v skupine randomizovanej na olmesartan-medoxomil; tento rozdiel v krvnom tlaku nebol štatisticky významný (95 % IS -2 až 7/-1 až 7).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Olmesartan-medoxomil je prekursor, 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 nenašiel intaktný olmesartan-medoxomil alebo intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy je 25,6 %.

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

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

Nezistili sa klinicky závažné rozdiely vo farmakokinetike olmesartanu vo vzťahu k pohlaviu.

Olmesartan sa vo veľkom rozsahu 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 s rozsiahlou väzbou na proteíny plazmy 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 bol relatívne mierne porovnateľný s prietokom krvi pečou (cca 90 l/h). Po jednej perorálnej dávke ^{14}C -značeného olmesartanu-medoxomilu sa 10 – 16 % podaného izotopom značeného liečiva vylúčilo močom (veľká väčšina podanej dávky do 24 hodín) a zvyšná časť zachytenej rádioaktivity sa vylúčila stolicou. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že olmesartan sa eliminuje obličkami (cca 40 %) a hepatobiliárne (cca 60 %). Celá zachytená rádioaktivita bola identifikovaná ako olmesartan, žiadne iné významné metabolity sa nedetegovali. Enterohepatálne recyklovanie olmesartanu je minimálne. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, u pacientov s biliárnou obštrukciou je jeho použitie 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, po 14 dňoch opakovaného podávania sa nedokázala ďalšia akumulácia. Renálny klírens bol približne 0,5 – 0,7 l/h a nebol závislý od dávky.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

AUC v rovnovážnom stave sa u hypertonikov vo veku 65 – 75 rokov zvýšila približne o 35 %, u starších ľudí vo veku ≥ 75 rokov približne o 44 % v porovnaní s mladšou vekovou skupinou. V tejto skupine pacientov to môže súvisieť s priemerným poklesom funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa AUC v rovnovážnom stave zvýšila o 62 %, 82 % a 179 % pri miernej, stredne závažnej alebo závažnej poruche funkcie v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými kontrolami (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke boli hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % a 65 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná časť olmesartanu po 2 hodinách od podania zdravým osobám, pacientom s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola 0,26 %; 0,34 % a 0,41 % v uvedenom poradí. Priemerná hodnota AUC olmesartanu bola po opakovanom podávaní u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene opäť o 65 % vyššia, ako u porovnávaných kontrolovaných zdravých osôb. Priemerné C_{max} hodnoty olmesartanu boli u pacientov so zmenenou funkciou pečene a zdravých osôb podobné. Olmesartan-medoxomil sa nehodnotil u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika olmesartanu bola skúmaná u pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 1 až 16 rokov. Klírens olmesartanu bol u pediatrických pacientov podobný ako u dospelých po úprave vzhľadom na telesnú hmotnosť.

Nie sú dostupné žiadne informácie o farmakokinetike u pediatrických pacientov s poruchou renálnej funkcie.

Liekové interakcie

Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľožové 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 % a 15 % zníženie C_{max} a AUC v uvedenom poradí bolo pozorované, keď bol podávaný olmesartan-medoxomil 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom. Elimináčny 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

V štúdiách chronickej toxicity na potkanoch a psoch mal olmesartan-medoxomil podobné účinky ako iné antagonisty AT_1 receptorov a ACE inhibítory: v krvi bola zvýšená hodnota močoviny (BUN) a kreatinínu (vyvolaná funkčnými zmenami na obličkách spôsobenými blokádou AT_1 receptorov); redukcia hmotnosti srdca; zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit); histologické nálezy poškodenia obličiek (regeneratívne lézie renálneho epitelu, zhrubnutie bazálnej membrány, dilatácia tubulov). Tieto nežiaduce reakcie spôsobené farmakologickou aktivitou olmesartanu-medoxomilu sa vyskytli aj v predklinických štúdiách s inými antagonistami AT_1 receptorov a inhibítormi ACE a dajú sa redukovať simultánnym perorálnym podávaním chloridu sodného.

U obidvoch druhov sa zistilo zvýšenie renínovej aktivity v plazme a hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Zistené zmeny sú typické pre skupinu ACE inhibítory a pre iné antagonisty AT_1 receptorov, zdá sa však, že nemajú žiadny klinický význam.

Rovnako ako iné antagonisty AT_1 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 dávkach až do 2 000 mg/kg perorálne, sa nepozorovali žiadne relevantné účinky. Celkové údaje z testovania komplexnej genotoxicity svedčia o tom, že je veľmi nepravdepodobné, že by mal olmesartan v klinickom používaní genotoxické účinky.

Olmesartan-medoxomil nebol karcinogénny ani u potkanov v štúdiu trvajúcej 2 roky, ani u myší v dvoch 6-mesačných štúdiách karcinogenity za použitia transgénnych modelov.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch olmesartan-medoxomil neovplyvňoval fertilitu a nezistil sa žiaden teratogénny účinok. Rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II, aj po expozícii olmesartanu-medoxomilu sa znížilo prežívanie potomstva a došlo k dilatácii panvičky obličiek u samíc v neskorých štádiách gravidity a počas laktácie. Všeobecne sa dá konštatovať, že rovnako ako iné antihypertenzíva, aj olmesartan-medoxomil bol toxickejší pre gravidné králiky ako pre gravidné potkany, avšak bez indikácie fetotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
nízko-substituovaná hyprolóza

stearát horečnatý

Obalová vrstva:

oxid titaničitý

mastenec

makrogol 3000

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (OPA/Alu/PVC fólia, Alu fólia): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Nádoba na tablety (HDPE), plastový skrutkovací uzáver (PP) s vysúšadlom: 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.5 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Olimestra 10 mg filmom obalené tablety: 58/0311/10-S

Olimestra 20 mg filmom obalené tablety: 58/0312/10-S

Olimestra 40 mg filmom obalené tablety: 58/0313/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023

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