

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg

Tenzar Plus 40 mg/25 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartanu medoxomilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Tenzar Plus 40 mg/25 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartanu medoxomilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg filmom obalená tableta:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 233,9 mg monohydrátu laktózy.

Tenzar Plus 40 mg/25 mg filmom obalená tableta:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 221,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg sú červenkastožlté oválne filmom obalené tablety 15 x 7 mm s označením C23 na jednej strane.

Tenzar Plus 40 mg/25 mg sú ružovkasté oválne filmom obalené tablety 15 x 7 mm s označením C25 na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Fixná kombinácia Tenzaru Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzaru Plus 40 mg/25 mg je indikovaná pre dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným 40 mg olmesartanom medoxomilom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

## Dávkovanie

### *Dospelí*

Odporúčaná dávka Tenzaru Plus 40 mg/12,5 mg alebo Tenzaru Plus 40 mg/25 mg je 1 tableta denne.

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg sa podáva pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným olmesartanom medoxomilom v dávke 40 mg.

Tenzar Plus 40 mg/25 mg sa podáva pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný fixnou kombináciou Tenzaru Plus 40 mg/12,5 mg.

Pacienti, ktorí užívajú olmesartan medoxomil a hydrochlórtiazid v oddelených tabletách, môžu pre uľahčenie prejsť na tablety Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg alebo Tenzar Plus 40 mg/25 mg, ktoré obsahujú rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzar Plus 40 mg/25 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### *Starší ľudia (65 rokov a viac)*

U starších ľudí sa odporúča rovnaké dávkovanie ako u dospelých. Je potrebné dôsledné sledovanie krvného tlaku.

### *Porucha funkcie obličiek*

Tenzar Plus je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti s podávaním vyšších dávok u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min), je maximálna dávka olmesartanu medoxomilu u tejto skupiny pacientov 20 mg olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne a odporúča sa pravidelné monitorovanie funkcie obličiek.

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzar Plus 40 mg/25 mg je preto kontraindikovaný vo všetkých štádiách poruchy funkcie obličiek (pozri časti 4.3, 4.4, 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzar Plus 40 mg/25 mg sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4, 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí užívajú diuretiká a/alebo iné antihypertenzíva, sa odporúča dôkladné monitorovanie krvného tlaku a funkcií obličiek. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 10 mg olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne a maximálna denná dávka nemá presiahnuť 20 mg.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti s podávaním olmesartanu medoxomilu. Preto sa Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzar Plus 40 mg/25 mg nemá podávať u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 5.2) ako aj u pacientov s cholestázou a obštrukciou žlčových ciest (pozri časť 4.3).

### *Pediatrická populácia*

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzar Plus 40 mg/25 mg sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov vzhľadom na nedostatok údajov o jeho bezpečnosti a účinnosti.

### Spôsob podávania:

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

### 4.3 Kontraindikácie

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

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia, hyponatriémia a symptomatická hyperurikémia.

Stredne ťažká a ťažká porucha funkcie pečene, cholestáza a obštrukcia žlčových ciest (pozri časť 5.2).

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

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Deplécia intravaskulárneho objemu:

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka, ktorá vznikla následkom intenzívnej diuretickej liečby, obmedzenia príjmu soli v strave, hnačky alebo vracania, môže vzniknúť symptomatická hypotenzia, najmä po prvej dávke. Pred podaním Tenzaru Plus treba tieto zmeny upraviť.

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

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

#### Renovaskulárna hypertenzia:

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

#### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek:

Tenzar Plus sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30 \text{ ml/min}$ ).

Maximálna dávka olmesartanu medoxomilu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $30 - 60 \text{ ml/min}$ ) je  $20 \text{ mg}$  olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne. Týmto pacientom však treba podávať Tenzar Plus  $20 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  a Tenzar Plus  $20 \text{ mg}/25 \text{ mg}$  so zvýšenou opatrnosťou a odporúča sa pravidelné kontrolovanie hladiny draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže vzniknúť azotémia spojená s podávaním tiazidových diuretík. Ak sa preukáže progresívna porucha funkcie obličiek, je potrebné liečbu starostlivo prehodnotiť a zvážiť prerušenie diuretickej liečby.

Tenzar Plus  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  a Tenzar Plus  $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$  je preto kontraindikovaný vo všetkých štádiách poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

#### Porucha funkcie pečene:

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s užívaním olmesartanu medoxomilu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je maximálna dávka 20 mg olmesartanu medoxomilu.

Navyše malé zmeny objemu a elektrolytovej rovnováhy počas liečby tiazidmi môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene. Preto je podávanie Tenzaru Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzaru Plus 40 mg/25 mg pacientom so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene, cholestázou a obštrukciou žlčových ciest kontraindikované (pozri časti 4.3, 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je potrebná zvýšená opatnosť (pozri časť 4.2).

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia:

Osobitnú opatnosť treba venovať pacientom s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, rovnako ako u iných liekov s vazodilatačným účinkom.

#### Primárny aldosteronizmus:

Pacienti s primárnym aldosteronizmom zvyčajne neodpovedajú na antihypertenznú liečbu, ktorej mechanizmom účinku je inhibícia renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie Tenzaru Plus u týchto pacientov neodporúča.

#### Metabolické a endokrinné účinky:

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

Medzi nežiaduce účinky spojené s liečbou tiazidovými diuretikami patrí zvýšená hladina cholesterolu a triglyceridov.

U niektorých pacientov liečených tiazidmi môže vzniknúť hyperurikémia alebo záchvat dny.

#### Nerovnováha elektrolytov:

Ako u všetkých pacientov s diuretickou liečbou je potrebná pravidelná kontrola hladiny elektrolytov v sére v primeraných intervaloch.

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

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

Naopak, v dôsledku antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) cez olmesartan medoxomil, zložku Tenzaru Plus, môže vzniknúť hyperkaliémia, najmä pri súčasnej poruche funkcie obličiek a/alebo srdcovom zlyhaní a pri diabete mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča primerané kontrolovanie hladiny draslíka v sére. Diuretiká šetriace draslík, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka a iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), sa majú súbežne s Tenzarom Plus podávať so zvýšenou opatnosťou (pozri časť 4.5).

Nie je žiadny dôkaz, že olmesartan medoxomil môže znížiť alebo zabrániť vzniku hyponatriémie vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je zvyčajne mierny a nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie kalcia močom a spôsobiť intermitentné a mierne zvýšenie kalcia v sére bez známych prejavov poruchy kalciového metabolizmu. Hyperkalcémia môže byť prejavom skrytého hyperparatyroidizmu. Liečbu tiazidmi treba prerušiť pred vyšetrením funkcie prístítnej žľazy.

Tiazidy môžu zvyšovať vylučovanie magnézia močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

U edematózných pacientov sa v horúcom počasí môže objaviť dilučná hyponatriémia.

#### Lítium:

Súbežné podávanie lítia s Tenzarom Plus sa neodporúča, rovnako ako u iných antagonistoch receptorov angiotenzínu II (pozri časť 4.5).

#### Enteropatia podobná sprue:

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

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

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

#### Nemelanómová rakovina kože

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

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

#### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu

ARDS, Tenzar Plus sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Etnické rozdiely:

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

Antidopingový test:

Hydrochlórtiazid, ktorý obsahuje tento liek, môže spôsobiť pozitívny analytický výsledok antidopingových testov.

Gravidita:

Počas gravidity sa nemá začínať liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, sa má zmeniť liečba na alternatívnu liečbu iným antihypertenzívom, ktoré má overený bezpečnostný profil pre užívanie v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné:

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

Reakcie precitlivenosti na hydrochlórtiazid môžu vzniknúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo aj bez tejto anamnézy, ale pravdepodobnejšie sú u pacientov s takouto anamnézou.

Pri užívaní tiazidových diuretik bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### **Možné interakcie, ktoré súvisia s kombináciou Tenzaru Plus:**

##### ***Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča***

*Lítium:*

Bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity lítia pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a zriedkavo aj s antagonistami receptorov angiotenzínu II. Okrem toho renálny klírens lítia je znížený účinkom tiazidov, čím môže byť zvýšené riziko toxicity lítia. Preto sa užívanie Tenzaru Plus v kombinácii s lítiom neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je užívanie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôsledné monitorovanie hladiny lítia v sére.

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

*Baklofén:*

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

*Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID):*

NSAID (napr. kyselina acetylsalicylová (> 3 g/denne), COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu znižovať antihypertenzný účinok tiažidových diuretik a antagonistov receptorov angiotenzínu II. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší ľudia s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a látok, ktoré potláčajú cyklo-oxygenázu, spôsobiť ďalšie zhoršenie renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto je pri podávaní tejto kombinácie potrebná opatrnosť, najmä u starších ľudí. Pacienti majú mať dostatočný príjem tekutín a má sa zväziť monitorovanie funkcie obličiek na začiatku súbežnej liečby a potom pravidelne počas liečby.

### ***Súbežné používanie, ktoré treba zväziť***

#### *Amifostín:*

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

#### *Iné antihypertenzíva:*

Antihypertenzný účinok Tenzaru Plus môže byť zvýšený súbežným užívaním iných antihypertenzných liekov.

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

Môže dôjsť k ortostatickej hypotenzii.

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

#### ***Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča***

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

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

#### *Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:*

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

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

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

### ***Ďalšie informácie***

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

Olmesartan medoxomil nemá žiadny podstatný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo na farmakokinetiku digoxínu.

Súbežné podávanie olmesartanu medoxomilu s pravastatínom zdravým dobrovoľníkom nemalo žiadne klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku ani jednej z týchto zložiek.

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

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

#### ***Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča***

##### *Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:*

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

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

##### *Kalciové soli:*

V dôsledku zníženého vylučovania môžu tiazidové diuretiká zvýšiť hladinu kalcia v sére. Ak musia byť podávané náhrady kalcia, je potrebné kontrolovať hladiny kalcia v sére a na základe toho upravovať dávkovanie kalcia.

##### *Cholestyramín a cholestipolové živice:*

Absorpcia hydrochlórtiazidu je v prítomnosti živicových iónomeničov zhoršená.

##### *Srdcové glykozidy:*

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

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

Pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére a EKG sa odporúča pri súbežnom podávaní Tenzaru Plus s liekmi ovplyvnenými poruchami hladiny draslíka v sére (napr. srdcové glykozidy a antiarytmiká) a s nasledujúcimi liekmi, ktoré indukujú ventrikulárnu tachykardiu (*torsades de pointes*) (vrátane niektorých antiarytmik), pričom hypokaliémia je predisponujúci faktor *torsades de pointes* (ventrikulárnej tachykardie):

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

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

Hydrochlórtiazid môže potenciováť účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva.

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

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

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

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



*Metformín:*

Pri užívaní metformínu je potrebná zvýšená opatrnosť vzhľadom na riziko laktátovej acidózy indukovanej možným zlyhaním funkcie obličiek spojeným s hydrochlórtiazidom.

*Betablokátory a diazoxid:*

Tiazidy môžu zvyšovať hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu.

*Presorické amíny (napr. noradrenalín):*

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

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

Vzhľadom na to, že hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére, môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurických liekov. Môže byť potrebné zvýšenie dávky probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidov môže zvýšiť incidenciu hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

*Amantadín:*

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

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

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie cytotoxických liekov obličkami a tak potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

*Salicyláty:*

V prípade vysokých dávok salicylátov môže hydrochlórtiazid zvýšiť toxický účinok salicylátov na centrálny nervový systém.

*Metyldopa:*

Boli hlásené ojedinelé prejavy hemolytickej anémie pri súbežnom podávaní hydrochlórtiazidu a metyldopy.

*Cyklosporín:*

Súbežné podávanie cyklosporínu môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií podobných dne.

*Tetracyklíny:*

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

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

### Gravidita

Podávanie Tenzaru Plus sa neodporúča v prvom trimestri gravidity vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek tohto kombinovaného lieku na graviditu (pozri časť 4.4). Počas 2. a 3. trimestra gravidity je užívanie Tenzaru Plus kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

*Olmesartan medoxomil:*

V prvom trimestri gravidity sa užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II neodporúča (pozri časť 4.4). Počas 2. a 3. trimestra gravidity je užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Keďže neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptorov angiotenzínu II, podobné riziko môže existovať pre túto skupinu liekov. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe blokátorom receptoru angiotenzínu nepovažuje za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, sa má liečba zmeniť na

alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil pre užívanie v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II počas 2. a 3. trimestra pôsobí toxicky na ľudský plod (zníženie renálnej funkcie, vyvoláva oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a na novorodenca (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri tiež časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“.)

V prípade užívania antagonistov receptorov angiotenzínu II od 2. trimestra gravidity sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a vyšetrenie lebky plodu.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty receptorov angiotenzínu II, treba dôsledne pozorovať z hľadiska možnej hypotenzie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlórtiazid:*

Skúsenosti s užívaním hydrochlórtiazidu počas gravidity sú obmedzené, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho podávanie počas 2. a 3. trimestra gravidity ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a spôsobiť u plodu a novorodenca účinky ako je žltacka, porucha elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

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

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u gravidných žien, okrem zriedkavých prípadov, v ktorých sa nemôže použiť iná liečba.

#### Dojčenie

##### *Olmesartan medoxomil:*

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

##### *Hydrochlórtiazid:*

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Vysoké dávky tiazidov spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu inhibovať tvorbu mlieka. Podávanie Tenzaru Plus sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Tenzar Plus užíva počas dojčenia, jeho dávky majú byť čo najnižšie ako je len možné.

#### **4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzar Plus 40 mg/25 mg má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich antihypertenzíva sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo únava, ktoré môžu zhoršiť schopnosť reagovať.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby Tenzarom Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzarom Plus 40 mg/25 mg sú bolesť hlavy (2,9 %), závrat (1,9 %) a únava (1,0 %).

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

Bezpečnosť Tenzaru Plus 40 mg/12,5 mg a Tenzaru Plus 40 mg/25 mg sa skúmala v klinických štúdiách zahrňujúcich 3709 pacientov užívajúcich olmesartan medoxomil v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené pri užívaní fixnej dávkovej kombinácii olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu pri najnižšej sile dávky 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg, môžu byť potenciálne nežiaduce účinky Tenzaru Plus 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### **4.9 Predávkovanie**

Nie sú dostupné žiadne informácie o účinkoch alebo liečbe predávkovania Tenzarom Plus. Pacienta je potrebné dôsledne monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od doby užívania



lieku a závažnosti príznakov. Odporúčané opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné použitie aktívneho uhlia. Je potrebná častá kontrola elektrolytov a kreatinínu v sére. V prípade vzniku hypotenzie má byť pacient uložený do ležiacej polohy na chrbát s rýchlym doplnením solí a objemu tekutín.

Najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania olmesartanom medoxomilom sú hypotenzia a tachykardia; môže vzniknúť aj bradykardia. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšími prejavmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže viesť ku svalovým kŕčom a/alebo zosilnenej srdcovej arytmií súvisiacej so súbežným podávaním srdcových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Nie sú dostupné žiadne informácie o tom, či je olmesartan alebo hydrochlórtiazid dialyzovateľný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku / Farmakodynamické účinky

Tenzar Plus je kombináciou antagonistu receptorov angiotenzínu II, olmesartanu medoxomilu a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má prídavný antihypertenzný účinok, ktorý znižuje krvný tlak do väčšej miery ako každá z týchto zložiek osobitne. Dávkovanie Tenzaru Plus jedenkrát denne je dostatočné na zabezpečenie účinného a plynulého poklesu krvného tlaku v dávkovom intervale 24 hodín.

Olmesartan medoxomil je perorálne účinný selektívny antagonist receptorov angiotenzínu II (typ AT<sub>1</sub>). Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón renín-angiotenzín-aldosterónového systému a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie. Účinky angiotenzínu II zahŕňajú vazokonstrikciu, stimuláciu syntézy a uvoľňovanie aldosterónu, kardiálnu stimuláciu a renálnu reabsorpciu sodíka. Olmesartan blokuje účinky angiotenzínu II – vazokonstrikciu a uvoľňovanie aldosterónu tým, že blokuje jeho väzby na AT<sub>1</sub> receptor v tkanivách, vrátane hladkého svalstva ciev a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od zdroja alebo cesty syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) olmesartanom má za následok zvýšenie hladiny renínu v plazme a zvýšenie koncentrácií angiotenzínu I a II a určité zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Pri hypertenzii spôsobuje olmesartan medoxomil dlhotrvajúci pokles arteriálneho krvného tlaku, ktorý závisí od dávky. Neexistujú žiadne dôkazy o výskyte hypotenzie po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo o návrate hypertenzie po náhlom prerušení liečby.

Dávkovanie olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne je dostatočné na zabezpečenie účinného a plynulého poklesu krvného tlaku v dávkovom intervale 24 hodín. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa dosiahol podobný pokles krvného tlaku ako pri podaní rovnakej celkovej dennej dávky rozdelenej na 2 denné dávky.

Pri kontinuálnej liečbe sa maximálna redukcia krvného tlaku dosiahne za 8 týždňov od začiatku liečby, aj keď podstatný pokles krvného tlaku sa pozoruje už po 2 týždňoch liečby.

Účinok olmesartanu medoxomilu na mortalitu a morbiditu nie je doteraz známy.

Randomizovaná štúdia prevencia diabetickej mikroalbuminúrie a olmesartan (ROADMAP) so 4 447 pacientmi s diabetom typu II s normoalbuminúriou a najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom pre

vznik kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas 3,2 rokov (stredná doba sledovania), pacienti užívali olmesartan alebo placebo spolu s liekom proti hypertenzii okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

Štúdia ukázala signifikantnú redukciu rizika v čase vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave podľa rozdielu tlaku krvi táto redukcia rizika nebola viac štatisticky významná. Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom (210 z 2 139 pacientov).

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

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

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

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je celkom známy. Tiazidy ovplyvňujú renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu redukuje objem plazmy, zvyšuje aktivitu renínu v plazme a zvyšuje vylučovanie aldosterónu, následne zvyšuje úbytok draslíka a bikarbonátov v moči a klesá obsah draslíka v sére. Renín-aldosterónová väzba je sprostredkovaná angiotenzínom II, a preto súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II vedie ku zvráteniu straty draslíka, ktorú spôsobujú tiazidové diuretiká. Po podaní hydrochlórtiazidu je nástup diurézy približne do 2 hodín a maximálny účinok sa dosiahne približne do 4 hodín po podaní dávky, pričom účinok trvá približne 6 - 12 hodín.

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

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kombinácia olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu spôsobuje aditívnu redukciu krvného tlaku, ktorá sa vo všeobecnosti s dávkou každej jednotlivéj zložky zvyšuje.

V združených placebom kontrolovaných štúdiách malo podávanie kombinácie 20 mg/12,5 mg olmesartanu medoxomilu/hydrochlórtiazidu za následok priemerný pokles systolicko-diastolického

krvného tlaku (po zohľadnení placebo) v najnižšom bode o 12/7 mm Hg a podávanie kombinácie 20 mg/25 mg olmesartanu medoxomilu/hydrochlórtiazidu o 16/9 mm Hg.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných 20 mg olmesartanu medoxomilu v monoterapii spôsobilo podávanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu ďalší pokles v 24-hodinovom ambulantne meranom systolicko-diastolickom krvnom tlaku o 7/5 mm Hg a podávanie 25 mg hydrochlórtiazidu pokles o 12/7 mm Hg, v porovnaní s monoterapiou olmesartanom medoxomilom. Ďalší priemerný pokles systolicko-diastolického krvného tlaku v najnižšom bode oproti základnej hodnote bol 11/10 mm Hg u 12,5 mg hydrochlórtiazidu a 16/11 mm Hg u 25 mg hydrochlórtiazidu.

Účinnosť kombinovanej liečby olmesartanom medoxomilom/hydrochlórtiazidom sa udržala počas dlhodobej liečby (jeden rok). Vysadenie liečby olmesartanom medoxomilom s alebo bez súbežnej liečby hydrochlórtiazidom, nemalo za následok návrat hypertenzie.

Fixné kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg sa skúmali v troch klinických štúdiách, v ktorých sa zúčastnilo 1 482 pacientov s hypertenziou.

Dvojito zaslepená štúdia s esenciálnou hypertenziou hodnotila účinnosť kombinovanej liečby Tenzarom Plus 40 mg/12,5 mg oproti účinnosti monoterapie olmesartanom medoxomilom 40 mg s priemerným poklesom diastolického krvného tlaku v sede ako primárnym parametrom účinnosti. Po ôsmich týždňoch liečby klesol systolicko-diastolický krvný tlak o 31,9/18,9 mm Hg v skupine, ktorá dostávala kombinovanú liečbu oproti poklesu o 26,5/15,8 v skupine s monoterapiou ( $p < 0,0001$ ).

V dvojito zaslepenej, ale nekontrolovanej druhej fáze tejto štúdie, kde sa zvyšovala titrácia, pacienti, ktorí nereagovali na monoterapiu olmesartanom medoxomilom 40 mg prešli na Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg a tí, ktorí dostávali Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg prešli na Tenzar Plus 40 mg/25 mg. Toto zvýšenie titrácie viedlo k ďalšiemu relevantnému poklesu systolicko-diastolického krvného tlaku, čím sa potvrdilo, zvyšovanie titrácie predstavuje klinicky významný spôsob, ako zlepšiť kontrolu krvného tlaku.

Druhá dvojito zaslepená randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia hodnotila účinnosť pridania hydrochlórtiazidu ku liečbe pacientom, ktorí neboli dostatočne kontrolovaní po ôsmich týždňoch liečby olmesartanom medoxomilom 40 mg. Časť pacientov pokračovala v užívaní olmesartanu medoxomilu 40 mg, časť dostala navyše hydrochlórtiazid 12,5 mg, ďalšia časť hydrochlórtiazid 25 mg, a to na ďalších osem týždňov. Štvrtá skupina dostávala Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg.

Pridanie 12,5 mg alebo 25 mg hydrochlórtiazidu malo za následok ďalší pokles systolicko-diastolického krvného tlaku o 5,2/3,4 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) a o 7,4/5,3 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) oproti skupine, ktorá pokračovala v monoterapii olmesartanom medoxomilom 40 mg.

Porovnanie medzi pacientmi, ktorí dostávali Tenzar Plus 20 mg/12,5 mg a pacientmi, ktorí dostávali Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg, ukázalo štatisticky významný rozdiel v poklese systolického krvného tlaku o 2,6 mmHg v prospech kombinácie s vyššou dávkou ( $p = 0,0255$ ), zatiaľ čo v poklese diastolického krvného tlaku sa pozoroval rozdiel o 0,9 mmHg. Ambulantné meranie krvného tlaku (ambulatory blood pressure monitoring ABPM), založené na priemerných zmenách v 24 hodinovom diastolickom a systolickom krvnom tlaku, potvrdilo výsledky konvenčného merania krvného tlaku.

Ďalšia dvojito zaslepená randomizovaná štúdia porovnávala účinnosť kombinovanej liečby Tenzarom Plus 20 mg/25 mg a Tenzarom Plus 40 mg/25 mg u pacientov s nedostatočne kontrolovaným krvným tlakom po ôsmich týždňoch liečby olmesartanom medoxomilom 40 mg.

Po ôsmich týždňoch kombinovanej liečby systolicko-diastolický krvný tlak významne poklesol oproti východiskovej hodnote o 17,1/10,5 mmHg v skupine, ktorá dostávala Tenzar Plus 20 mg/25 mg a o 17,4/11,2 mmHg v skupine, ktorá dostávala Tenzar Plus 40 mg/25 mg. Rozdiel medzi oboma liečenými skupinami nebol štatisticky významný pri konvenčnom meraní krvného tlaku, čo sa dá vysvetliť známym

účinkom plochej krivky odpovede a dávky antagonistov receptorov angiotenzínu II ako je olmesartan medoxomil.

Klinicky a štatisticky významný rozdiel v prospech Tenzaru Plus 40 mg/25 mg oproti Tenzaru Plus 20 mg/25 mg sa však pozoroval v systolickom aj diastolickom krvnom tlaku pri priemernom 24-hodinovom ambulantom meraní krvného tlaku (ABPM).

Antihypertenzný účinok Tenzaru Plus podobne nezávisel od veku, pohlavia alebo stavu diabetu.

#### Ďalšie informácie:

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

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

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### ***Absorbcia a distribúcia***

#### Olmesartan medoxomil:

Olmesartan medoxomil je prekurzor. Rýchlo sa premieňa na farmakologicky aktívny metabolit, olmesartan, pomocou esteráz v črevnej sliznici a v portálnej krvi počas jeho absorpcie z gastrointestinálneho traktu. V plazme alebo výlučkoch sa nezaznamenal žiadny intaktný olmesartan

medoxomil alebo intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy bola 25,6 %.

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

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

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

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

#### Hydrochlórtiazid:

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

#### ***Biotransformácia a eliminácia***

##### Olmesartan medoxomil:

Celkový plazmatický klírens olmesartanu bol obvykle 1,3 l/h (CV, 19 %) a bol relatívne pomalý oproti krvnému prietoku v pečeni (cca 90 l/h). Po podaní jednej perorálnej dávky  $^{14}C$ -označeného olmesartanu medoxomilu sa močom vylúčilo 10 - 16 % podanej rádioaktívnej dávky (prevažná väčšina v priebehu 24 hodín po podaní) a zvyšok zachytenej rádioaktivity sa vylúčil stolicou. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že vstrebaný olmesartan sa vylúči cez obličky (cca 40 %) aj cez hepatobiliárny systém (cca 60 %). Rádioaktívny materiál, ktorý zostal po vylúčení, sa identifikoval ako olmesartan. Žiadny iný signifikantný metabolit sa nezistil. Enterohepatálna recyklácia olmesartanu je minimálna. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, je jeho užívanie u pacientov s biliárnou obštrukciou kontraindikované (pozri časť 4.3).

Terminálny eliminačný polčas olmesartanu sa pohyboval od 10 do 15 hodín po viacnásobnom perorálnom podaní. Rovnovážny stav sa dosiahol po prvých niekoľkých dávkach a po 14 dňoch opakovaného podávania sa nepozorovala žiadna ďalšia akumulácia. Renálny klírens bol približne 0,5 – 0,7 l/h a nezávisel od dávky.

##### Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa v ľudskom tele nemetabolizuje a vylučuje sa takmer celý močom ako nezmenené liečivo. Približne 60 % perorálnej dávky sa eliminuje ako nezmenené liečivo v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je asi 250 – 300 ml/min. Terminálny eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

#### ***Tenzar Plus***

Systémová dostupnosť hydrochlórtiazidu sa znižuje približne o 20 % pri súbežnom podaní s olmesartanom medoxomilom, ale tento mierny pokles nie je klinicky významný. Súbežné podávanie hydrochlórtiazidu nemá vplyv na kinetiku olmesartanu.

### ***Farmakokinetika u špeciálnych populácií***

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

AUC (plocha pod krivkou) olmesartanu sa v rovnovážnom stave u starších ľudí (65 – 75 rokov) s hypertenziou zvýšila približne o 35 % a u starých ľudí ( $\geq 75$  rokov) sa zvýšila o 44 % oproti mladšej vekovej skupine (pozri časť 4.2).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších ľudí s hypertenziou oproti zdravým mladým dobrovoľníkom.

#### *Porucha funkcie obličiek:*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, AUC olmesartanu sa v rovnovážnom stave zvýšila o 62 %, 82 % a 179 % u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek oproti skupine so zdravými osobami (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Maximálna dávka olmesartanu medoxomilu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) je 20 mg olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) sa užívanie olmesartanu medoxomilu neodporúča.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je polčas hydrochlórtiazidu predĺžený.

#### *Porucha funkcie pečene:*

Po jednorazovej perorálnej dávke boli hodnoty AUC olmesartanu o 6 % vyššie u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a o 65 % vyššie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná časť olmesartanu dve hodiny po podaní dávky bola u zdravých osôb 0,26 %, u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene bola 0,34 % a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola 0,41 %. Po opakovanom podávaní pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola priemerná AUC olmesartanu znovu približne o 65 % vyššia ako u zdravej kontrolnej skupiny. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  olmesartanu boli podobné u pacientov s poruchou funkcie pečene a u zdravých osôb.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 10 mg olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne a maximálna dávka nemá presiahnuť dávku 20 mg jedenkrát denne.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa olmesartan medoxomil nehodnotil (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Porucha funkcie pečene nemá významný vplyv na farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

### ***Liekové interakcie***

#### *Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľčovú kyselinu:*

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

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

Toxický potenciál kombinácie olmesartanu medoxomilu/hydrochlórtiazidu bol skúmaný po dobu 6 mesiacov v štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom podaní na potkanoch a psoch.

Hlavným toxikologickým cieľovým orgánom tejto kombinácie boli obličky, tak ako pre každú jednotlivú látku a iné lieky z tejto skupiny. Kombinácia olmesartan medoxomil/ hydrochlórtiazid spôsobila zmeny funkcie obličiek (zvýšenie dusíka močoviny v sére a kreatinínu v sére). Vysoké dávky spôsobili tubulárnu degeneráciu a regeneráciu v obličkách potkanov a psov, pravdepodobne zmenou v hemodynamike obličiek (redukovaná renálna perfúzia spôsobená hypotenziou s tubulárnou hypoxiou a degeneráciou tubulárnych buniek). Okrem toho kombinácia olmesartan medoxomil/ hydrochlórtiazid spôsobila zníženie

parametrov červených krviniek (erytrocytov, hemoglobínu a hematokritu) a zníženie hmotnosti srdca u potkanov.

Tieto účinky sa pozorovali tiež u ostatných antagonistov AT<sub>1</sub> receptorov a u ACE inhibítorov a sú pravdepodobne indukované farmakologickým účinkom vysokých dávok olmesartanu medoxomilu a nie sú relevantné pre ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Štúdie genotoxicity kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu, ako aj jednotlivých zložiek, nepreukázali žiadne známky klinicky významnej genotoxickej aktivity.

Karcinogénny potenciál kombinácie olmesartanu medoxomilu a hydrochlórtiazidu nebol skúmaný.

Neboli žiadne dôkazy o teratogenite u myši alebo potkanov exponovaných kombinácii olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid. Ako sa očakáva u tejto skupiny liekov, fetálna toxicita sa pozorovala u potkanov, čo sa prejavilo významne zníženou telesnou hmotnosťou plodu u gravidných potkanov exponovaných kombinácii olmesartan medoxomil/hydrochlórtiazid (pozri časti 4.3 a 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
čiastočne substituovaná hyprolóza  
hyprolóza  
stearát horečnatý

#### *Obal tablety*

mastenec  
hypromelóza  
oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Laminovaný polyamid / hliník / polyvinylchlorid / hliníkový blister.

Balenie s blistrami po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 a 10 x 30 filmom obalených tabliet.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

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

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg: 58/0653/10-S  
Tenzar Plus 40 mg/25 mg: 58/0654/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 7. marca 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. marca 2016

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023