

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Co-Olimestra 40 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg filmom obalené tablety:

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

Co-Olimestra 40 mg/25 mg filmom obalené tablety:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

40 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele okrúhle filmom obalené tablety so skosenými hranami s vyrytou značkou C3 na jednej strane tablety s priemerom 12 mm.

40 mg/25 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmermi 15 mm x 8 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg, fixná kombinácia dávok, je indikovaná dospelým pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným olmesartanom-medoxomilom 40 mg.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Co-Olimestry 40 mg/12,5 mg alebo 40 mg/25 mg je 1 tableta denne.

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným olmesartanom-medoxomilom v dávke 40 mg.

Co-Olimestra 40 mg/25 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Co-Olimestrou 40 mg/12,5 mg.

Pre väčšie pohodlie môžu pacienti užívajúci olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid v samostatných tabletách prejsť na užívanie Co-Olimestry 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg tablety obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

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

Krvný tlak sa má dôkladne monitorovať.

Porucha funkcie obličiek

Co-Olimestra je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Maximálna dávka olmesartanu-medoxomilu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) je 20 mg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne, vzhľadom na obmedzené skúsenosti s podávaním vyšších dávok v tejto skupine pacientov sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie obličiek.

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg je preto kontraindikovaná pacientom s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek (pozri časti 4.3, 4.4, 5.2).

Porucha funkcie pečene

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg sa má podávať s opatnosťou pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4, 5.2). Odporúča sa dôsledné monitorovanie krvného tlaku a funkcie obličiek u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí sú liečení diuretikami a/alebo inými antihypertenzívami.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 10 mg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne a maximálna denná dávka nemá prekročiť 20 mg. Nie sú žiadne skúsenosti s olmesartanom-medoxomilom u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg sa preto nemá podávať pacientom so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 5.2), s cholestázou a obštrukciou žlčových ciest (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Co-Olimestry 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa nestanovovala. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia, hyponatriémia a symptomatická hyperurikémia.

Stredne závažná a závažná 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 Co-Olimestry s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu

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

Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a renálna funkcia závisia najmä od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane renálnej arteriálnej stenózy), býva liečba liekmi ovplyvňujúcimi tento systém, býva spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek

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

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) je maximálna dávka 20 mg olmesartan-medoxomilu jedenkrát denne. Avšak u týchto pacientov sa má olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg podávať s opatnosťou a odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže vzniknúť azotémia spojená s podávaním tiazidových diuretík. Ak sa potvrdí progresívna porucha funkcie obličiek, je potrebné prehodnotiť liečbu so zreteľom na prerušenie diuretickej liečby.

Preto je užívanie olmesartanu-medoxomilu/hydrochlórtiazidu 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg kontraindikované vo všetkých štádiách poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

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

Porucha funkcie pečene

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

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je maximálna dávka olmesartanu-medoxomilu 20 mg.

Navyše malé zmeny objemu a elektrolytovej rovnováhy počas liečby tiazidmi môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene.

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

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná zvýšená starostlivosť (pozri časť 4.2).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Primárny aldosteronizmus

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

Známe nežiaduce účinky spojené s terapiou tiazidmi sú zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov.

U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo záchvat dny.

Nerovnováha elektrolytov

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

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

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

Naopak, v dôsledku antagonizmu receptorov angiotenzínu-II (AT₁) cez olmesartan-medoxomil, zložku kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid, môže nastať hyperkaliémia, najmä pri prítomnej poruche funkcie obličiek a/alebo srdcovom zlyhávaní a pri diabete mellitus. Odporúča sa adekvátne monitorovanie sérového draslíka u rizikových pacientov. Draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka a soli s obsahom draslíka alebo iné lieky, ktoré môžu zvýšiť sérové hladiny draslíka (napr. heparín), sa majú súbežne s kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid podávať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 4.5).

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

Tiazidy môžu znižovať exkréciu vápnika močom a spôsobovať tak intermitentné a mierne zvýšenie sérovej hladiny vápnika bez známych prejavov poruchy vápnikového metabolizmu. Hyperkalcémia môže byť prejavom skrytého hyperparatyroidizmu. Liečbu tiazidmi treba prerušiť pred vyšetrením funkcie prítítnej žľazy.

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

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

Lítium

Súbežné podávanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid s lítiom sa, rovnako ako u iných antagonistov receptorov angiotenzínu II, v kombinácii s tiazidom neodporúča (pozri časť 4.5).

Enteropatia podobná sprue

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

Etnické rozdiely

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

Antidopingové testy

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

Gravidita

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

Iné

Tak ako u iných antihypertenzív, nadmerné zníženie krvného tlaku môže u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením vyvolať infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

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

Pri používaní tiazidových diuretik bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erytematosus.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Nemelanómová rakovina kože

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

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

Akútna respiračná toxicita

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

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

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné interakcie súvisiace s olmesartanom-medoxomilom a hydrochlórtiazidom:

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Lítium

Bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a zriedkavo s antagonistami angiotenzínu II. Navyše renálny klírens lítia je znížený účinkom tiazidov, a preto riziko toxicity lítia môže byť zvýšené. Užívanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid v kombinácii s lítiom sa preto neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je užívanie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

Baklofén

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

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

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

Súbežné používanie, ktoré treba zvážiť

Amifostín

Môže dôjsť k zosilneniu antihypertenzného účinku.

Iné antihypertenzíva

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

Alkohol, barbituráty, narkotiká alebo antidepresíva

Môžu potencovať vznik ortostatickej hypotenzie.

Možné interakcie súvisiace s olmesartanom-medoxomilom:

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Na základe skúseností s používaním iných liekov ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín, súbežné používanie diuretík šetriacich draslík, náhrad draslíka, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín, ACE inhibítory), môže viesť k zvýšeniu hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4). Ak sa podávajú súbežne s kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid lieky, ktoré ovplyvňujú hladinu draslíka, odporúča sa monitorovanie plazmatickej hladiny draslíka.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľčovú kyselinu

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

Ďalšie informácie

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

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

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

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

Možné interakcie súvisiace s hydrochlórtiazidom:

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

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

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

Soli vápnika

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

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je zhoršená v prítomnosti aniónomeničových živíc.

Digitálisové glykozidy

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

Lieky ovplyvnené poruchami draslíka v sére

Ak je kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid podávaná s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami hladiny draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy a antiarytmiká) a s nasledujúcimi liekmi, ktoré indukujú *torsades de pointes* (ventrikulárnu tachykardiu) (vrátane niektorých antiarytmík), odporúča sa periodické monitorovanie hladiny draslíka v sére a EKG; hypokaliémia je predispozičným faktorom ventrikulárnej tachykardie (*torsades de pointes*):

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

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrových svalov môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom.

Lieky s anticholinergickým účinkom (napr. atropín, biperidén)

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

Antidiabetiká (perorálne alebo inzulín)

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

Metformín

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť zvýšený tiaزيدmi.

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

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

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

Amantadín

Tiazidy môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov vyvolaných amantadínom.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

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

Salicyláty

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

Metyldopa

Pri súbežnom používaní hydrochlórtiazidu a metyldopy boli hlásené ojedinelé prípady hemolytickej anémie.

Cyklosporín

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

Tetracyklíny

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita (pozri časť 4.3)

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek tohto lieku na graviditu, užívanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Olmesartan-medoxomil

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

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

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

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

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

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

Hydrochlórtiazid

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

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

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

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

Dojčenie

Olmesartan-medoxomil

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

Hydrochlórtiazid

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg má slabý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú antihypertenzíva sa môžu ojedinele vyskytnúť závrat alebo únava, čo môže narušiť schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg sú bolesť hlavy (2,9 %), závrat (1,9 %) a únava (1,0 %). Hydrochlórtiazid môže spôsobovať alebo zhoršiť hypovolémiu, ktorá môže viesť k nerovnováhe elektrolytov (pozri časť 4.4).

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

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní fixnej dávkovej kombinácie olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid v dávkach s nižšou silou 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg, sa môžu vzťahovať aj na nežiaduce reakcie kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg.

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

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

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Nežiaduce reakcie | Frekvencia | | |
|---|---|---------------------------------------|----------------------|------------------|
| | | olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid | olmesartan-medoxomil | hydrochlórtiazid |
| Infekcie a nákazy | sialoadenitída | | | zriedkavé |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ¹ | | | neznáme |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|-------------|-------------|-----------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | aplastická anémia | | | zriedkavé |
| | depresia kostnej drene | | | zriedkavé |
| | hemolytická anémia | | | zriedkavé |
| | leukopénia | | | zriedkavé |
| | neutropénia/agranulocytóza | | | zriedkavé |
| | 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 zmätenosti | | | časté |
| | krče | | | zriedkavé |
| | poruchy vedomia (ako strata vedomia) | zriedkavé | | |
| | závrat/točenie hlavy | časté | časté | časté |
| | bolesť hlavy | časté | časté | zriedkavé |
| | strata chuti do jedla | | | menej časté |
| | parestézia | | | zriedkavé |
| | posturálny závrat | menej časté | | |
| | ospalosť | menej časté | | |
| synkopa | menej časté | | | |
| Poruchy oka | znížené slzenie | | | zriedkavé |
| | prechodné rozmazané videnie | | | zriedkavé |
| | zhoršenie už existujúcej myopie | | | menej časté |
| | xantopsia | | | zriedkavé |
| | choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom | | | neznáme |
| Poruchy ucha a labiryntu | vertigo | menej časté | menej časté | zriedkavé |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | angína pectoris | | menej časté | |
| | srdcové arytmie | | | zriedkavé |
| | búšenie srdca | menej časté | | |
| Poruchy ciev | embólia | | | zriedkavé |
| | hypotenzia | menej časté | zriedkavé | |
| | nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída) | | | zriedkavé |
| | ortostatická hypotenzia | menej časté | | menej časté |
| | trombóza | | | zriedkavé |

| | | | | |
|--|--|-------------|-----------------|-----------------|
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | bronchitída | | časté | |
| | kašeľ | menej časté | časté | |
| | dýchavičnosť | | | zriedkavé |
| | intersticiálna pneumónia | | | zriedkavé |
| | faryngitída | | časté | |
| | pľúcny edém | | | zriedkavé |
| | ťažkosti pri dýchaní | | | menej časté |
| | rinitída | | časté | |
| syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) | | | veľmi zriedkavé | |
| Poruchy gastrointestinálneho o traktu | bolesť brucha | menej časté | časté | časté |
| | zápcha | | | časté |
| | hnačka | menej časté | časté | časté |
| | dyspepsia | menej časté | časté | |
| | podráždenie žalúdka | | | časté |
| | gastroenteritída | | časté | |
| | meteorizmus | | | časté |
| | nauzea | menej časté | časté | časté |
| | pankreatitída | | | zriedkavé |
| | paralytický ileus | | | veľmi zriedkavé |
| | vracanie | menej časté | menej časté | časté |
| | enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4) | | veľmi zriedkavé | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | akútna cholecystitída | | | zriedkavé |
| | žltáčka (intrahepatálny cholestatický ikterus) | | | zriedkavé |
| | autoimunitná hepatitída ² | | neznáme | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | alergická dermatitída | | menej časté | |
| | anafylaktické kožné reakcie | | | zriedkavé |
| | angioneurotický edém | zriedkavé | zriedkavé | |
| | reakcie podobné kožnému lupusu erythematosus | | | zriedkavé |
| | ekzém | menej časté | | |
| | erytém | | | menej časté |
| | exantém | | menej časté | |
| | fotosenzitívne reakcie | | | menej časté |
| | pruritus | | menej časté | menej časté |
| | purpura | | | menej časté |
| | vyrážka | menej časté | menej časté | menej časté |
| | reaktivácia kožného lupusu erythematosus | | | zriedkavé |
| | toxická epidermálna nekrolýza | | | zriedkavé |
| urtikária | zriedkavé | menej časté | menej časté | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | artralgia | menej časté | | |
| | artritída | | časté | |
| | bolesť chrbta | menej časté | časté | |
| | svalové kŕče | menej časté | zriedkavé | |
| | svalová slabosť | | | zriedkavé |
| | myalgia | menej časté | menej časté | |
| | bolesť končatín | menej časté | | |
| | paréza | | | zriedkavé |
| kostrová bolesť | | časté | | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | akútne renálne zlyhanie | zriedkavé | zriedkavé | |
| | hematúria | menej časté | časté | |
| | intersticiálna nefritída | | | zriedkavé |

| | | | | |
|--|--|-------------|-------------|-------------|
| | renálna insuficiencia | | zriedkavé | |
| | renálna dysfunkcia | | | zriedkavé |
| | infekcia močových ciest | | časté | |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | erektilná dysfunkcia | menej časté | | menej časté |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | asténia | časté | menej časté | |
| | bolesť na hrudi | časté | časté | |
| | opuch tváre | | menej časté | |
| | únava | časté | časté | |
| | horúčka | | | zriedkavé |
| | príznaky podobné chrípke | | časté | |
| | letargia | | zriedkavé | |
| | malátnosť | zriedkavé | menej časté | |
| | bolesť | | časté | |
| | periférny edém | časté | časté | |
| slabosť | menej časté | | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšenie alanín-aminotransferázy | menej časté | | |
| | zvýšenie aspartát-aminotransferázy | menej časté | | |
| | zvýšenie hladiny vápnika v krvi | menej časté | | |
| | zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi | menej časté | zriedkavé | časté |
| | zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy | | časté | |
| | zvýšenie hladiny glukózy v krvi | menej časté | | |
| | znížený krvný hematokrit | zriedkavé | | |
| | znížená hladina hemoglobínu v krvi | zriedkavé | | |
| | zvýšená hladina lipidov v krvi | menej časté | | |
| | znížená hladina draslíka v krvi | menej časté | | |
| | zvýšenie hladiny draslíka v krvi | menej časté | | |
| | zvýšenie hladiny urey v krvi | menej časté | časté | časté |
| | zvýšenie hladiny dusíka urey v krvi | zriedkavé | | |
| | zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi | zriedkavé | | |
| | zvýšenie gama-glutamyl transferázy | menej časté | | |
| zvýšenie pečeneových enzýmov | | časté | | |

¹ Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

² Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady autoimunitnej hepatitídy s latenciou niekoľko mesiacov až rokov, ktoré boli reverzibilné po vysadení olmesartanu.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne informácie o účinkoch alebo liečbe predávkovania kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid. Pacienta je potrebné dôsledne monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času požitia lieku a závažnosti príznakov.

Odporúčané opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo gastrických laváží. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné podanie aktívneho uhlia. Je nevyhnutná častá kontrola sérových elektrolytov a kreatinínu. Ak sa

vyskytne hypotenzia, pacient má byť uložený do ležiacej polohy na chrbte s rýchlym podaním náhrad objemu a solí.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku/Farmakodynamické účinky

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

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

Olmesartan-medoxomil je perorálne účinný selektívny antagonista receptorov angiotenzínu II (typ AT₁). Angiotenzín II je primárne vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie. Účinky angiotenzínu II zahŕňajú vazokonstrikciu, stimuláciu syntézy a uvoľňovania aldosterónu, kardiálnu stimuláciu a renálnu reabsorpciu sodíka. Olmesartan blokuje vazokonstrikčné a aldosterón sekrečné účinky angiotenzínu II naviazaním sa na AT₁ receptory v tkanivách, vrátane vaskulárnych hladkých svalov a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od zdroja alebo cesty syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu AT₁ receptorov angiotenzínu II olmesartanom je zvýšenie plazmatickej hladiny renínu a koncentrácií angiotenzínu I a II a určité zníženie plazmatických koncentrácií aldosterónu.

U pacientov s hypertenziou podávanie olmesartanu-medoxomilu spôsobuje dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách závislé od dávky. Neevidujú sa žiadne dôkazy o výskyte hypotenzie po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo o náhlom návrate hypertenzie po prerušení liečby.

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

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

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

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

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

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

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

Primárny zložený cieľový ukazovateľ (čas do prvého zdvojnásobenia hladiny sérového kreatinínu, koncové štádium obličkového ochorenia, smrť zo všetkých príčin) sa vyskytol u 116 pacientov v skupine s olmesartanom (41,1 %) a 129 pacientov v skupine s placebom (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 – 1,24); p= 0,791). Zložený sekundárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 40 pacientov liečených olmesartanom (14,2 %) a u 53 pacientov liečených placebom (18,7 %). Tento zložený kardiovaskulárny ukazovateľ zahŕňal smrť z kardiovaskulárnych príčin u 10 (3,5 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 3 (1,1 %) užívajúcich placebo, celkovú mortalitu 19 (6,7 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 20 (7,0 %) užívajúcich placebo, nefatálnu mozgovú príhodu 8 (2,8 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 11 (3,9 %) užívajúcich placebo a nefatálny infarkt myokardu 3 (1,1 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs. 7 (2,5 %) užívajúcich placebo.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 20 mg olmesartanu-medoxomilu v monoterapii spôsobilo prídanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu ďalšie zníženie 24-hodinového systolického/diastolického krvného tlaku monitorovaného ambulantným meraním o 7/5 mmHg a podávanie 25 mg hydrochlórtiazidu pokles o 12/7 mmHg, v porovnaní s olmesartanom-medoxomilom v monoterapii. Ďalšie priemerné zníženie

systolického/diastolického tlaku porovnávaného s východzími hodnotami a merané konvenčne bolo 11/10 mmHg u 12,5 mg hydrochlórtiazidu a 16/11 mmHg u 25 mg hydrochlórtiazidu.

Účinnosť kombinovanej liečby olmesartanom-medoxomilom/hydrochlórtiazidom pretrvávala aj pri dlhodobej (jednoročnej) liečbe. Prerušenie liečby olmesartanom-medoxomilom, so súbežnou liečbou hydrochlórtiazidom alebo bez nej, 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 porovnanie účinnosti kombinovanej liečby olmesartanom-medoxomilom/hydrochlórtiazidom 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 systolický/diastolický krvný tlak o 31,9/18,9 mmHg v skupine s kombinovanou liečbou oproti poklesu o 26,5/15,8 v skupine s monoterapiou ($p < 0,0001$).

V dvojito zaslepenej, ale nie kontrolovanej druhej fáze tejto štúdie, kde sa dávka titrovala nahor, pacienti nereagujúci na monoterapiu olmesartanom-medoxomilom 40 mg prešli na kombináciu olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/12,5 mg ako aj pacienti nereagujúci na kombináciu olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/12,5 mg prešli na olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/25 mg, čo viedlo k ďalšiemu poklesu systolického/diastolického krvného tlaku, a teda sa potvrdilo, že titrácia dávok nahor 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 monoterapiou olmesartanom-medoxomilom 40 mg. Časť pacientov pokračovala v užívaní olmesartan-medoxomilu 40 mg, časť dostávala pridaný hydrochlórtiazid 12,5 mg, ďalšia časť hydrochlórtiazid 25 mg, a to na ďalších osem týždňov. Štvrtá skupina bola randomizovaná na fixnú kombináciu olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 20 mg/12,5 mg.

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

Porovnanie medzi pacientmi, ktorí dostávali fixnú kombináciu olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 20 mg/12,5 mg a pacientmi, ktorí dostávali kombináciu olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/12,5 mg, ukázalo štatisticky významný rozdiel v poklese systolického 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), ktoré vychádzalo z priemerných zmien 24-hodinového, denného a nočného diastolického a systolického tlaku krvi, potvrdilo výsledky konvenčných meraní krvného tlaku.

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

Po ôsmich týždňoch kombinovanej liečby systolický/diastolický krvný tlak významne poklesol oproti východiskovej hodnote o 17,1/10,5 mmHg v skupine s kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 20 mg/25 mg a o 17,4/11,2 mmHg v skupine s kombináciou olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/25 mg. Rozdiel medzi oboma liečenými skupinami nebol štatisticky významný pri konvenčnom meraní krvného tlaku, čo sa dá vysvetliť známym účinkom lineárnej krivky odpovede a dávky antagonistov receptorov angiotenzínu II, ako je olmesartan-medoxomil.

Klinicky aj štatisticky významný rozdiel v prospech kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 40 mg/25 mg oproti kombinácii olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid 20 mg/25 mg sa však pozoroval v priemernom 24-hodinovom, dennom aj nočnom systolickom aj diastolickom krvnom tlaku meranom ambulantným monitorovaním krvného tlaku (ABPM).

Antihypertenzný účinok fixnej kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid podobne nezávisel od veku, pohlavia alebo stavu diabetu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Olmesartan-medoxomil

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

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

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

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

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

Hydrochlórtiazid

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

Biotransformácia a eliminácia

Olmесartan-medoxomil

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

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

Hydrochlórtiazid

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

Kombinácia olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid

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

Farmakokinetika u osobitných populácií

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

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

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa AUC olmesartanu v rovnovážnom stave zvýšila o 62 %, 82 % a 179 % u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní so skupinou zdravých osôb (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

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

so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa používanie olmesartanu-medoxomilu neodporúča.

Polčas hydrochlórtiazidu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Poruchy funkcie pečene

Po jednorazovom perorálnom podaní boli hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % u pacientov s miernou a o 65 % vyššie so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná frakcia olmesartanu po 2 hodinách od podania bola u zdravých osôb 0,26 %, u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene bola 0,34 % a so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola 0,41 %.

Po opakovanom podávaní pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola opäť stredná hodnota AUC olmesartanu vyššia približne o 65 % v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Priemerné hodnoty C_{max} olmesartanu boli u pacientov s poruchou funkcie pečene a zdravých osôb podobné.

U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 10 mg olmesartanu-medoxomilu raz denne a maximálna dávka nemá presiahnuť dennú dávku 20 mg. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa olmesartan-medoxomil neskúmal (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Porucha funkcie pečene neovplyvňuje významne farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

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 % zníženie C_{max} a 15 % zníženie AUC boli pozorované, keď bol podávaný olmesartan-medoxomil 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom. Eliminačný polčas olmesartanu bol znížený o 50 – 52 %, bez ohľadu na to, či bol podávaný súbežne alebo 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxický potenciál kombinácie olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid bol hodnotený počas 6 mesiacov v štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom podaní na potkanoch a psoch.

Tak ako pre každé jednotlivé liečivo a iné lieky z tejto skupiny, hlavným toxikologickým cieľovým orgánom tejto kombinácie boli obličky. Kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid spôsobila zmeny funkcie obličiek (zvýšenie hladiny dusíka močoviny v sére a sérového kreatinínu). Vysoké dávky spôsobili tubulárnu degeneráciu a regeneráciu v obličkách potkanov a psov, pravdepodobne zmenou obličkovej hemodynamiky (redukovaná renálna perfúzia spôsobená hypotenziou s tubulárnou hypoxiou a tubulárnou bunkovou degeneráciou). Navyše kombinácia olmesartan-medoxomil/hydrochlórtiazid spôsobila zníženie parametrov červených krviniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a zníženie hmotnosti srdca u potkanov.

Tieto účinky boli pozorované aj po podávaní iných antagonistov AT_1 receptorov a ACE inhibítorov a pravdepodobne boli indukované farmakologickým účinkom vysokých dávok olmesartanu-medoxomilu a nie sú relevantné pre ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Štúdie genotoxicity kombinácie olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid, rovnako ako jednotlivých zložiek neodhalili žiadne prejavy klinicky relevantnej genotoxickej aktivity.

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

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

Obal tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Co-Olimestra 40 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0301/12-S

Co-Olimestra 40 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0302/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júna 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024

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