

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeota HCT 20 mg/12,5 mg potahované tablety
Zeota HCT 20 mg/25 mg potahované tablety
Zeota HCT 40 mg/12,5 mg potahované tablety
Zeota HCT 40 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zeota HCT 20 mg/12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartan-medoxomilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Zeota HCT 20 mg/25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartan-medoxomilu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Zeota HCT 40 mg/12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Zeota HCT 40 mg/25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Zeota HCT 20 mg/12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 98,23 mg laktózy.

Zeota HCT 20 mg/25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 86,35 mg laktózy.

Zeota HCT 40 mg/12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 208,33 mg laktózy.

Zeota HCT 40 mg/25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 196,46 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zeota HCT 20 mg/12,5 mg: velmi světle hnědé, kulaté potahované tablety o průměru přibližně 8,3 mm.

Zeota HCT 20 mg/25 mg: růžové až téměř růžové, kulaté potahované tablety o průměru přibližně 8,3 mm.

Zeota HCT 40 mg/12,5 mg: velmi světle hnědé, oválné potahované tablety přibližně o délce 14,3 mm a šířce 8,3 mm.

Zeota HCT 40 mg/25 mg: růžové až téměř růžové, oválné potahované tablety přibližně o délce 14,3 mm a šířce 8,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Fixní kombinace přípravku Zeota HCT je indikována u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií olmesartan-medoxomilem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Přípravek Zeota HCT není určen pro zahajování léčby, ale pro pacienty, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií olmesartan-medoxomilem.

Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímé převedení pacienta z monoterapie 20 mg nebo 40 mg olmesartan-medoxomilu na fixní kombinaci, přičemž je třeba brát v úvahu, že antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu je maximální cca za 8 týdnů od zahájení terapie (viz bod 5.1). Zároveň se doporučuje postupné zvyšování dávky jednotlivých složek přípravku.

Doporučená dávka přípravku Zeota HCT je 1 tableta jednou denně.

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg nebo Zeota HCT 40 mg/12,5 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven při monoterapii 20 mg nebo 40 mg olmesartan-medoxomilem.

Přípravek Zeota HCT 20 mg/25 mg nebo Zeota HCT 40 mg/25 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven fixní kombinací přípravku Zeota HCT 20 mg/12,5 mg nebo Zeota HCT 40 mg/12,5 mg.

Z důvodu pohodlnějšího užívání mohou být pacienti dostávající olmesartan-medoxomil a hydrochlorothiazid v jednotlivých tabletách převedeni na přípravek Zeota HCT obsahující stejné dávky obou složek.

Starší pacienti (od 65 let věku)

U starších pacientů se doporučuje stejné dávkování fixní kombinace jako pro dospělé.

Krevní tlak musí být pečlivě sledován.

Porucha funkce ledvin

Maximální dávka pro pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je 20 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně, a to vzhledem k omezeným zkušenostem s vyššími dávkami v této skupině pacientů, přičemž se doporučuje pravidelné sledování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je proto kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg i 40 mg/25 mg je proto kontraindikován u pacientů ve všech stádiích poruchy funkce ledvin (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je třeba užívat s opatrností u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg je třeba užívat s opatrností u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater, kteří užívají diuretika a/nebo jiné léky proti vysokému krevnímu tlaku, je doporučeno pečlivě sledovat krevní tlak a funkci ledvin. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávkování 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně; maximální dávka nemá překročit 20 mg jednou denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou s podáváním olmesartan-medoxomilu zkušenosti.

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Přípravek Zeota HCT je kontraindikován u pacientů s cholestázou a obstrukcí žlučových cest (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zeota HCT u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tableta má být polknuta a zapita dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Tableta se nesmí žvýkat a má se užívat každý den ve stejnou dobu.

Přípravek Zeota HCT lze užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 či na jiné látky odvozené od sulfonamidu (protože léčivá látka hydrochlorothiazid je odvozená od sulfonamidu). Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg i 40 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů ve všech stádiích poruchy funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4, 5.2).

Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie, hyponatremie a symptomatická hyperurikemie.

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Cholestáza a obstrukční poruchy žlučových cest (viz bod 5.2).

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Zeota HCT s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravaskulární objemová deplece

Symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, se může vyskytnout u pacientů s nedostatkem tekutin a/nebo sodíku v důsledku silné léčby diuretiky, dietního omezení příjmu soli, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy je třeba před podáním přípravku Zeota HCT upravit.

Jiné stavy se stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž tonus cév a funkce ledvin závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), bývá léčba jinými léky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, azotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Renovaskulární hypertenze

Pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie zásobující jednu fungující ledvinu jsou ve zvýšené míře ohroženi závažnou hypotenzí a nedostatečností ledvin, pokud jsou léčeni přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg je kontraindikován ve všech stádiích poruchy funkce ledvin (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) činí maximální dávka olmesartan-medoxomilu 20 mg jednou denně. U těchto pacientů je však při podávání přípravku Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg třeba opatrnosti a doporučuje se pravidelné sledování hladin draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. U pacientů s poruchou funkce ledvin může v souvislosti s thiazidovými diuretiky nastat azotemie. Pokud je patrná pokračující porucha funkce ledvin, je třeba léčbu důkladně přehodnotit a zvážit vysazení diuretik.

U pacientů po nedávné transplantaci ledvin nejsou s podáváním olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu zkušenosti.

Porucha funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou zatím s podáváním olmesartan-medoxomilu zkušenosti. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater činí maximální dávka olmesartan-medoxomilu 20 mg.

Dále mohou menší změny rovnováhy tekutin a elektrolytů během léčby thiazidovými diuretiky u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater rychle přivodit jaterní kóma.

Přípravek Zeota HCT 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg je proto kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Pozornost má být věnována pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Přípravek Zeota HCT 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg je proto kontraindikován u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Pozornost má být věnována pacientům s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

U pacientů s cholestázou a biliární obstrukcí je podávání přípravku Zeota HCT kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2).

Stenóza aortální nebo mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako při léčbě jinými vazodilatačními přípravky je i v tomto případě u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto se používání přípravku Zeota HCT u těchto pacientů nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidovými diuretiky může snížit glukózovou toleranci. U pacientů s diabetem může být zapotřebí úprava dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik (viz bod 4.5). U latentního diabetu může dojít během léčby thiazidovými diuretiky k jeho manifestaci.

Ke známým nežádoucím účinkům při léčbě thiazidovými diuretiky patří zvýšení hladin cholesterolu a triacylglycerolů.

U některých pacientů léčených thiazidovými diuretiky může nastat hyperurikemie nebo se rozvinout klinicky zřejmá dna.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné

karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Elektrolytová nerovnováha

Stejně jako u jiných pacientů léčených diuretiky je třeba ve vhodných intervalech pravidelně kontrolovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou způsobovat nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (včetně hypokalemie, hyponatremie a hypochloremické alkalózy). Varovnými známkami nerovnováhy tekutin nebo elektrolytů jsou sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy, jako je nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

Riziko hypokalemie je nejvyšší u pacientů s cirhózou jater, s rychlou diurézou nebo s nepřiměřeným perorálním příjmem elektrolytů a u pacientů užívajících současně kortikoidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

Naopak antagonismus olmesartan-medoxomilu přítomného v přípravku Zeota HCT na receptorech pro angiotenzin-II (AT1) může vyvolat hyperkalemii, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo se srdečním selháním a s diabetem. U rizikových pacientů se doporučuje odpovídající sledování hladin draslíku v séru. Diuretika šetřící draslík, doplňky stravy s obsahem draslíku nebo náhrady solí s obsahem draslíku a jiné léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin), mají být souběžně s přípravkem Zeota HCT užívány velmi opatrně (viz bod 4.5).

Nejsou žádné důkazy o tom, že by olmesartan-medoxomil mohl snižovat nebo bránit hyponatremii vyvolanou diuretiky. Deficit chloridů je obecně mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat intermitentní lehké zvýšení hladiny vápníku v séru, aniž by docházelo ke známým poruchám metabolismu vápníku. Hyperkalcemie může být průkazem dosud skryté hyperparathyreózy. Před provedením vyšetření funkce příštítných tělísek je třeba léčbu thiazidovými diuretiky přerušit.

Je prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnesemii.

U edematických pacientů může za horkého počasí nastat diluční hyponatremie.

Lithium

Stejně jako v případě jiných léčivých přípravků obsahujících antagonisty angiotenzinu II a thiazidy v kombinaci, se užívání lithia souběžně s přípravkem Zeota HCT nedoporučuje (viz bod 4.5).

Sprue-like enteropatie

Několik měsíců až let po zahájení léčby byl velmi vzácně u pacientů užívajících olmesartan-medoxomil hlášen silný, chronický průjem s výrazným úbytkem tělesné hmotnosti, zřejmě způsobený lokální opožděnou hypersenzitivní reakcí. Biopsie střev často prokázaly atrofii klků. Pokud se u pacienta v průběhu léčby olmesartan-medoxomilem objeví takové příznaky, a není-li známa jiná zjevná etiologie, léčba olmesartan-medoxomilem má být ihned ukončena a nemá již být znovu zahajována. Pokud se průjem nezlepší v týdnu následujícím po vysazení léku, má být zvážena konzultace se specialistou (např. gastroenterologem).

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným

úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Etnické rozdíly

Stejně jako je tomu u všech ostatních antagonistů angiotenzinu II, je antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu u černošské populace poněkud nižší než u pacientů jiné barvy pleti, což je pravděpodobně důsledkem toho, že u černošských pacientů trpících hypertenzí je vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu.

Antidopingové testy

Hydrochlorothiazid v přípravku může způsobit, že analytický výsledek antidopingového testu bude pozitivní.

Těhotenství

Během těhotenství se léčba antagonisty angiotenzinu II nesmí zahajovat. Pokud není pokračování léčby antagonisty angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro užívání v těhotenství stanoven bezpečnostní profil. Pokud pacientka otěhotní, léčba antagonisty angiotenzinu II musí být okamžitě ukončena, a je-li to potřebné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Zeota HCT vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Jiné

Při celkové ateroskleróze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou cerebrovaskulární chorobou existuje vždy riziko, že nadměrný pokles krevního tlaku může vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

U pacientů s anamnézou alergie nebo bronchiálního astmatu (nebo i bez této anamnézy, ale s ní je pravděpodobnost vyšší) mohou nastat reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid.

Při užívání thiazidových diuretik byly hlášeny případy exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce související s kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid

Současné užívání se nedoporučuje

Lithium

Při podávání lithia souběžně s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a vzácně i s antagonisty angiotenzinu II bylo pozorováno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Mimo to thiazidy snižují renální clearance lithia, takže se může následně zvýšit riziko jeho toxicity. Proto se

užívání lithia souběžně s přípravkem Zeota HCT nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné užívání nezbytné, doporučuje se pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

Současné užívání vyžadující opatrnost

Baklofen

Může dojít k zesílení antihypertenzního účinku.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

Nesteroidní protizánětlivá léčiva – NSAID (tj. kyselina acetylsalicylová [> 3 g/den], COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antagonistů angiotenzinu II. U některých pacientů s narušenou funkcí ledvin (např. dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s oslabenou funkcí ledvin) může současné podávání antagonistů angiotenzinu II a léčiv inhibujících cyklooxygenázu vyústit v další zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je třeba takovou kombinaci podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musejí být dostatečně zavodněni a je třeba zvážit sledování renální funkce po zahájení souběžné terapie i následné periodické sledování.

Současné užívání, které je třeba brát v úvahu

Amifostin

Může dojít k zesílení antihypertenzního účinku.

Jiná antihypertenziva

Souběžným užíváním jiných antihypertenziv se může antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu zvýšit.

Alkohol, barbituráty, narkotika a antidepresiva

Může dojít k prohloubení ortostatické hypotenze.

Možné interakce související s olmesartan-medoxomilem

Současné užívání se nedoporučuje

ACE-inhibitory, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskiren

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku

Podle zkušeností s používáním jiných léků ovlivňujících systém renin-angiotenzin může souběžné užívání draslík šetřících diuretik, doplňků stravy s obsahem draslíku, náhrad solí obsahujících draslík nebo jiných léků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin, ACE inhibitory), vyvolat vzestup hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4). Jestliže je třeba předepsat společně s přípravkem Zeota HCT i léky, které ovlivňují hladinu draslíku, doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru.

Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin

Současné užívání sekvestrantu žlučových kyselin kolesevelam-hydrochloridu snižuje systémovou dostupnost a maximální koncentraci olmesartanu v plasmě a snižuje $t_{1/2}$. Podávání olmesartan-medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam-hydrochloridu snižuje interakci léčiv. Má být zváženo podávání olmesartan-medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam-hydrochloridu (viz bod 5.2).

Další informace

Po léčbě antacidy (hydroxid hlinito-hořečnatý) bylo pozorováno mírné snížení biologické dostupnosti olmesartanu.

Na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu ani na farmakokinetiku digoxinu nemá olmesartan-medoxomil významný vliv.

Souběžné podávání olmesartan-medoxomilu a pravastatinu nemá u zdravých jedinců klinicky významný vliv na farmakokinetiku ani jedné z těchto látek.

In vitro nevykazoval olmesartan klinicky významné inhibiční účinky na lidské enzymy cytochromu P450, tj. enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4, a u potkanů neměl na aktivitu cytochromu P450 žádný nebo jen minimální indukční vliv. Mezi olmesartanem a léky metabolizovanými výše zmíněnými enzymy cytochromu P450 se proto nepředpokládají žádné klinicky významné interakce.

Možné interakce související s hydrochlorothiazidem

Současné užívání se nedoporučuje

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku

Účinek hydrochlorothiazidu vedoucí k depleci draslíku (viz bod 4.4) může být zesílen souběžným podáváním dalších léčivých přípravků způsobujících ztrátu draslíku a hypokalemii (např. další kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G nebo deriváty kyseliny salicylové). Proto se toto souběžné užívání nedoporučuje.

Současné užívání vyžadující opatrnost

Vápenaté soli

Thiazidová diuretika mohou v důsledku sníženého vylučování vápníku zvyšovat jeho hladinu v séru. Pokud je třeba předepsat doplňky vápníku, je zapotřebí sledovat hladinu vápníku v séru a adekvátně upravit dávkování vápníku.

Kolestyraminové a kolestipolové pryskyřice

Přítomností aniontoměničových pryskyřic se absorpce hydrochlorothiazidu zhoršuje.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy navozená hypokalemie nebo hypomagnesemie může napomoci rozvoji digitalisových srdečních arytmií.

Léčivé přípravky ovlivněné změnami hladiny draslíku v séru

V případech, kdy se Zeota HCT podává souběžně s léky, které jsou ovlivněny změnou hladiny draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy a antiarytmika), nebo s následujícími léky (včetně některých antiarytmik) vyvolávajícími torsade de pointes (komorovou tachykardii), se doporučuje pravidelné sledování hladiny draslíku v séru a EKG, protože hypokalemie je predisponujícím faktorem torsade de pointes (komorové tachykardie):

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- jiné léky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin)

Účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem zesílen.

Anticholinergika (např. atropin, biperiden)

Zvýšení biologické dostupnosti thiazidových diuretik daný snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Antidiabetika (perorální antidiabetika a inzulin)

Léčba thiazidem může mít vliv na glukózovou toleranci; proto může být vyžadována úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4).

Metformin

Metformin je třeba užívat s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy vyvolané možným selháním funkce ledvin po hydrochlorothiazidu.

Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zesílen.

Presorické aminy (např. noradrenalin)

Účinek presorických aminů může být snížen.

Léčivé přípravky používané při léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a alopurinol)

Protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru, může být zapotřebí upravit dávkování urikosurik. U probenecidu nebo sulfinpyrazonu může být třeba zvýšit dávky. Souběžným podáváním thiazidu se může zvýšit výskyt reakcí z přecitlivělosti na alopurinol.

Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické léky (např. cyklofosfamid, methotrexát)

Thiazidy mohou snižovat vylučování cytotoxických léků ledvinami a zesilovat jejich myelosupresivní účinky.

Salicyláty

Při podávání vysokých dávek salicylátů může hydrochlorothiazid zvyšovat toxický účinek salicylátů na centrální nervovou soustavu.

Methyldopa

Při současném užívání hydrochlorothiazidu a methyldopy byla v ojedinělých případech zaznamenána hemolytická anemie.

Cyklosporin

Současným užíváním cyklosporinu se může zvyšovat riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.

Tetracykliny

Současným podáváním tetracyklinů a thiazidů se zvyšuje riziko nárůstu hladiny močoviny vyvolaného tetracykliny. Tato interakce se pravděpodobně netýká doxycyklinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství (viz bod 4.3)

S ohledem na účinky jednotlivých složek tohoto kombinovaného přípravku na těhotenství se užívání přípravku Zeota HCT během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Ve druhém a třetím trimestru těhotenství je přípravek Zeota HCT kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

Olmesartan-medoxomil

Užívání antagonistů angiotenzinu II se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání antagonistů angiotenzinu II je v druhém a třetím trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje týkající se rizika teratogenity po užívání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Zatímco kontrolované epidemiologické údaje týkající se rizik při užívání antagonistů angiotenzinu II nejsou dostupné, podobná rizika by mohla existovat i pro tuto skupinu léků. Pokud není pokračování léčby antagonisty angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro užívání v těhotenství stanoven bezpečnostní

profil. Pokud pacientka otěhotní, léčba antagonisty angiotenzinu II musí být okamžitě ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že užívání antagonistů angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru působí toxicky na plod (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, zpožděná osifikace lebky) a na novorozence (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Jestliže došlo k užívání antagonistů angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se vyšetření ledvin a lebky ultrazvukem.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty angiotenzinu II, musí být pečlivě pozorováni kvůli hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

S užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, a zejména během prvního trimestru, jsou jen omezené zkušenosti. Studie na zvířatech jsou nedostačující. Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může užívání hydrochlorothiazidu během druhého a třetího trimestru narušovat fetoplacentární perfuzi a mít fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, narušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid se nesmí užívat na gestační edém, gestační hypertenzi ani preeklampsii kvůli riziku poklesu objemu plasmy a placentární hypoperfuze, aniž by měl příznivý vliv na průběh vlastního onemocnění.

Hydrochlorothiazid se u těhotných žen nesmí užívat na esenciální hypertenzi, s výjimkou mimořádných situací, kdy nelze nasadit jinou léčbu.

Kojení

Olmesartan-medoxomil

Protože nejsou k dispozici žádné informace o užívání přípravku Zeota HCT v období kojení, užívání přípravku Zeota HCT se nedoporučuje a preferují se alternativní léky s lépe stanoveným bezpečnostním profilem v období kojení, a to zejména pokud je kojeno novorozené nebo předčasně narozené dítě.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid přechází v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy, které ve velkých dávkách způsobují intenzivní diurézu, mohou potlačovat tvorbu mléka. Proto se užívání přípravku Zeota HCT během kojení nedoporučuje. Pokud je přípravek Zeota HCT během kojení užíván, je třeba užívat co nejnižší možné dávky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zeota HCT může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících antihypertenziva se mohou občas objevit závratě nebo únava, které mohou oslabit reakční schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid jsou bolest hlavy (2,9 %), závrať (1,9 %) a únava (1,0 %).

Hydrochlorothiazid může zapříčinit nebo zhoršit depleci objemu, což může vést k nerovnováze elektrolytů (viz bod 4.4).

V klinických studiích, kterých se zúčastnilo 1155 pacientů léčených kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid v dávkách 20 mg/12,5 mg nebo 20 mg/25 mg a 466 pacientů léčených placebem po dobu až 21 měsíců, byla celková frekvence nežádoucích účinků kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid obdobná jako u placeba. Ukončení léčby pro nežádoucí účinky bylo rovněž podobné u skupiny léčené kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg - 20 mg/25 mg (2%) a placebem (3%). Frekvence nežádoucích účinků při léčbě kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid v porovnání s placebem byla zřejmě nezávislá

na věku (< 65 let oproti ≥ 65 let), pohlaví a rase, i když frekvence závratí byla poněkud vyšší u pacientů starších 75 let věku.

Navíc byla bezpečnost kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid ve vysokých dávkách hodnocena v rámci klinických studií zahrnujících 3709 pacientů, kterým byl podáván olmesartan-medoxomil v kombinaci s hydrochlorothiazidem v dávkách 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid zjištěné z klinických studií, poregistračních studií bezpečnosti a spontánního hlášení, stejně jako nežádoucí účinky zjištěné na základě známého bezpečnostního profilu jednotlivých složek přípravku, kterými jsou olmesartan-medoxomil a hydrochlorothiazid, jsou shrnuty v tabulce uvedené níže.

Ke klasifikaci frekvence výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid	Olmesartan-medoxomil	HCTZ
Infekce a infestace	Sialoadenitida			Vzácné
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)			Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Aplastická anémie			Vzácné
	Útlum kostní dřeně			Vzácné
	Hemolytická anémie			Vzácné
	Leukopenie			Vzácné
	Neutropenie/agranulocytóza			Vzácné
	Trombocytopenie		Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické reakce		Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie			Méně časté
	Glykosurie			Časté
	Hyperkalcemie			Časté
	Hypercholesterolemie	Méně časté		Velmi časté
	Hyperglykemie			Časté
	Hyperkalemie		Vzácné	
	Hypertriacylglycerolemie	Méně časté	Časté	Velmi časté
	Hyperurikemie	Méně časté	Časté	Velmi časté
	Hypochloremie			Časté
	Hypochloremická alkalóza			Velmi vzácné
	Hypokalemie			Časté
	Hypomagnesemie			Časté
	Hyponatremie			Časté
	Hyperamylázemie			Časté
Psychiatrické	Apatie			Vzácné

poruchy	Deprese			Vzácné
	Neklid			Vzácné
	Poruchy spánku			Vzácné
Poruchy nervového systému	Stav zmatenosti			Časté
	Křeče			Vzácné
	Poruchy vědomí (např. ztráta vědomí):	Vzácné		
	Závrať, pocit točení hlavy	Časté	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté	Vzácné
	Ztráta chuti k jídlu			Méně časté
	Parestzie			Vzácné
	Posturální závrať	Méně časté		
	Somnolence	Méně časté		
	Synkopa	Méně časté		
Poruchy oka	Snížená tvorba slz			Vzácné
	Přechodně rozmazané vidění			Vzácné
	Zhoršení stávající myopie			Méně časté
	Akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem			Není známo
	Choroidální efuze			Není známo
	Xantopsie			Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně časté	Méně časté	Vzácné
Srdeční poruchy	Angina pectoris		Méně časté	
	Srdeční arytmie			Vzácné
	Palpitace	Méně časté		
Cévní poruchy	Embolie			Vzácné
	Hypotenze	Méně časté	Vzácné	
	Nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)			Vzácné
	Ortostatická hypotenze	Méně časté		Méně časté
	Thrombóza			Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchitida		Časté	
	Kašel	Méně časté	Časté	
	Dyspnoe			Vzácné
	Intersticiální pneumonie			Vzácné
	Faryngitida		Časté	
	Plicní edém			Vzácné
	Respirační tíseň			Méně časté
	Rinitida		Časté	
Gastrointestinální poruchy	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)			Velmi vzácné
	Bolest břicha	Méně časté	Časté	Časté
	Zácpa			Časté
	Průjem	Méně časté	Časté	Časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté	
	Podráždění žaludku			Časté
	Gastroenteritida		Časté	
	Nadýmání			Časté

	Nauzea	Méně časté	Časté	Časté
	Pankreatitida			Vzácné
	Paralytický ileus			Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	Časté
	Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4)		Velmi vzácné	
Poruchy jater a žlučových cest	Akutní cholecystitida			Vzácné
	Žloutenka (intrahepatální cholestatický ikterus)			Vzácné
	Autoimunitní hepatitida*		Není známo	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alergická dermatitida		Méně časté	
	Anafylaktické kožní reakce			Vzácné
	Angioneurotický edém	Vzácné	Vzácné	
	Kožní reakce podobné lupus erythematodes			Vzácné
	Ekzém	Méně časté		
	Erytém			Méně časté
	Exantém		Méně časté	
	Fotosensitivní reakce			Méně časté
	Pruritus		Méně časté	Méně časté
	Purpura			Méně časté
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Reaktivace kožního lupus erythematodes			Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza			Vzácné
	Kopřivka	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Méně časté		
	Artritida		Časté	
	Bolest zad	Méně časté	Časté	
	Svalové křeče	Méně časté	Vzácné	
	Svalová slabost			Vzácné
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	
	Bolest končetin	Méně časté		
	Paréza			Vzácné
	Bolest kostí		Časté	
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin	Vzácné	Vzácné	
	Hematurie	Méně časté	Časté	
	Intersticiální nefritida			Vzácné
	Porucha funkce ledvin		Vzácné	
	Renální dysfunkce			Vzácné
	Infekce močových cest		Časté	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Méně časté		Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	Méně časté	
	Bolest na hrudi	Časté	Časté	
	Otok obličeje		Méně časté	
	Únava	Časté	Časté	
	Horečka			Vzácné
	Příznaky podobné chřipce		Časté	
	Letargie		Vzácné	

	Malátnost	Vzácné	Méně časté	
	Bolest		Časté	
	Periferní edém	Časté	Časté	
	Slabost	Méně časté		
Vyšetření	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	Méně časté		
	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy	Méně časté		
	Zvýšení hladiny vápníku v krvi	Méně časté		
	Zvýšení hladina kreatininu v krvi	Méně časté	Vzácné	Časté
	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi		Časté	
	Zvýšení hladiny glukózy v krvi	Méně časté		
	Snížení hematokritu v krvi	Vzácné		
	Snížení hladiny hemoglobinu v krvi	Vzácné		
	Zvýšení hladiny lipidů v krvi	Méně časté		
	Snížení hladiny draslíku v krvi	Méně časté		
	Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Méně časté		
	Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Časté	Časté
	Zvýšení hladiny močovinového dusíku v krvi	Vzácné		
	Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	Vzácné		
	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	Méně časté		
	Zvýšení hladin jaterních enzymů		Časté	

*Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy s latencí v délce několika měsíců až let, které byly po vysazení olmesartanu reverzibilní.

V časové souvislosti s užíváním antagonistů receptorů angiotenzinu II byly hlášeny ojedinělé případy rhabdomyolýzy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Konkrétní informace o účincích nebo léčbě předávkování přípravkem Zeota HCT nejsou k dispozici. Pacient musí být pečlivě sledován a léčba má být symptomatická a podpůrná. Léčba závisí na době, která uplynula od požití léku, a závažnosti symptomů. K navrhovaným opatřením patří navození zvracení a/nebo výplach žaludku. V léčbě předávkování může být užitečné také použití aktivního uhlí. Nutné je časté sledování hladin elektrolytů a kreatininu v séru. Jestliže se vyskytne hypotenze, pacient musí být položen na záda a rychle mu musí být podány náhrady solí a objemu.

Jako nejpravděpodobnější manifestaci předávkování olmesartan-medoxomilem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; objevit se může rovněž bradykardie. Předávkování hydrochlorothiazidem je provázeno elektrolytovou deplecí (hypokalemie, hypochloremie) a dehydratací, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy předávkování jsou nauzea a somnolence. Hypokalemie může vést ke svalovým křečím a/nebo může akcentovat srdeční arytmie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Informace o možném odstranění olmesartanu nebo hydrochlorothiazidu dialýzou nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBs) a diuretika

ATC kód: C09DA08.

Mechanismus účinku/farmakodynamické účinky

Zeota HCT obsahuje kombinaci antagonisty receptoru pro angiotenzin II, olmesartan-medoxomilu, a thiazidového diuretika, hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou látek má aditivní antihypertenzní účinek, což vede k většímu snížení krevního tlaku než při používání jednotlivých složek samostatně.

Dávkování kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid jednou denně vede k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v průběhu dávkovacího intervalu 24 hodin.

Olmesartan-medoxomil

Olmesartan-medoxomil je perorálně aktivním, selektivním antagonistou receptorů pro angiotenzin II (typ AT₁). Angiotenzin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou roli v patofyziologii hypertenze. Účinky angiotenzinu II spočívají ve vasokonstrikci, stimulaci syntézy a uvolňování aldosteronu, stimulaci srdce a reabsorpci sodíku v ledvinách. Olmesartan blokuje vasokonstrikční účinky angiotenzinu II a účinky angiotenzinu II na sekreci aldosteronu, a to bloádou jeho vazby na AT₁ receptor ve tkáních, jako jsou hladká svalovina cév a nadledviny. Účinek olmesartanu je nezávislý na zdroji anebo cestě syntézy angiotenzinu II. Výsledkem selektivního antagonismu receptorů pro angiotenzin II (AT₁) je zvýšení hladiny reninu v plasmě a koncentrací angiotenzinu I a II a mírné snížení koncentrace aldosteronu v plasmě.

Při hypertenzi vyvolává olmesartan-medoxomil na dávce závislé, dlouho přetrvávající snížení arteriálního krevního tlaku. Hypotenze po první dávce nebyla zaznamenána, stejně jako tachyfylaxe v průběhu dlouhodobé léčby nebo rebound fenomén hypertenze po náhlém ukončení léčby.

Dávkování olmesartan-medoxomilu jednou denně zajišťuje efektivní a plynulé snížení krevního tlaku v průběhu dávkovacího intervalu 24 hodin. Dávkování jednou denně vyvolává obdobné snížení krevního tlaku jako dávkování dvakrát denně při zachování stejné celkové denní dávky.

Při kontinuální léčbě je maximálního snížení krevního tlaku dosaženo přibližně za 8 týdnů po zahájení léčby, ačkoli podstatný antihypertenzní účinek je pozorován již po 2 týdnech léčby.

Vliv olmesartan-medoxomilu na mortalitu a morbiditu není dosud znám.

Randomizovaná studie Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) s 4447 pacienty s diabetem mellitem 2. typu, normoalbuminurií a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem zkoumala, zda by léčba olmesartan-medoxomilem mohla oddálit nástup mikroalbuminurie. Medián sledování byl 3,2 let a pacienti v této době užívali navíc olmesartan-medoxomil nebo placebo k jiným antihypertenzivům, s výjimkou ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II.

U primárního cílového parametru studie prokázala významné snížení rizika v době do nástupu mikroalbuminurie ve prospěch olmesartan-medoxomilu. Po úpravě kvůli rozdílu v krevním tlaku toto snížení rizika již nebylo statisticky významné. Mikroalbuminurie se rozvinula u 8,2 % (178 z 2160) pacientů ve skupině s olmesartan-medoxomilem a 9,8 % (210 z 2139) ve skupině s placebem.

Co se týče sekundárních cílových parametrů, kardiovaskulární příhody se objevily u 96 pacientů (4,3 %) užívajících olmesartan-medoxomil a 94 pacientů (4,2 %) užívajících placebo. Incidence mortality z kardiovaskulárních příčin byla vyšší u olmesartan-medoxomilu než u placeba (15 pacientů (0,7 %) versus 3 pacienti (0,1 %)) navzdory podobným poměrům u nefatální cévní mozkové příhody (14 pacientů (0,6 %) versus 8 pacientů (0,4 %)), nefatálního infarktu myokardu (17 pacientů (0,8 %) versus 26 pacientů (1,2 %)) a mortality z nekardiovaskulárních příčin (11 pacientů (0,5 %) versus 12 pacientů (0,5 %)). Celková mortalita byla u olmesartan-medoxomilu číselně vyšší (26 pacientů (1,2 %) versus 15 pacientů (0,7 %)), což bylo dáno zejména vyšším počtem fatálních kardiovaskulárních příhod.

Studie Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) zkoumala účinky olmesartan-medoxomilu na renální a kardiovaskulární ukazatele u 577 randomizovaných japonských a čínských pacientů s diabetem mellitem 2. typu a zjevnou nefropatií. Medián sledování byl 3,1 let, pacienti v tomto období užívali navíc k jiným antihypertenzivům včetně ACE inhibitorů buď olmesartan-medoxomil, nebo placebo.

Primární kombinovaný cílový parametr (doba do prvního zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, konečné stádium onemocnění ledvin, úmrtí z jakékoli příčiny) byl pozorován u 116 pacientů ze skupiny užívající olmesartan-medoxomil (41,1 %) a 129 pacientů ze skupiny užívající placebo (45,4 %) (HR 0,97 (95% CI 0,75 až 1,24); $p=0,791$). Kombinovaný sekundární kardiovaskulární cílový parametr byl pozorován u 40 pacientů léčených olmesartan-medoxomilem (14,2 %) a 53 pacientů užívajících placebo (18,7 %). Tento kombinovaný kardiovaskulární cílový parametr zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních příčin u 10 (3,5 %) pacientů užívajících olmesartan-medoxomil versus 3 (1,1 %) užívajících placebo, celkovou mortalitu 19 (6,7 %) versus 20 (7,0 %), nefatální cévní mozkovou příhodu 8 (2,8 %) versus 11 (3,9 %) a nefatální infarkt myokardu 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidová diuretika ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětné absorpce elektrolytů, a tím přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů přibližně ve stejném množství. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plasmy, zvyšuje plasmatickou aktivitu reninu a zvyšuje sekreci aldosteronu při následném zvýšení ztrát draslíku a hydrogenuhličitanů močí a snižuje hladinu draslíku v séru. Vztah renin-aldosteron je zprostředkován angiotenzinem II, a proto současné podání antagonisty receptorů pro angiotenzin II vede k odvrácení ztráty draslíku vyvolané thiazidovými diuretiky. K nástupu diurézy po hydrochlorothiazidu dochází asi za 2 hodiny, maximálního účinku je dosaženo asi za 4 hodiny po podání dávky, přičemž účinek přetrvává přibližně 6–12 hodin.

Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobá monoterapie hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární mortality a morbidity.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu vede k aditivnímu snížení krevního tlaku, které obecně vzrůstá s dávkou každé složky.

Ve sružených placebem kontrolovaných studiích vedlo podávání kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg k poklesu systolického/diastolického krevního tlaku v době nejmenšího účinku (trough) v průměru o 12/7 mmHg, resp. 16/9 mmHg oproti účinku placeba. Při kombinované terapii s olmesartan-medoxomilem/hydrochlorothiazidem neměl věk a pohlaví žádný klinicky významný vliv na odezvu na léčbu.

Podání 12,5 a 25 mg hydrochlorothiazidu pacientům s nedostatečnou úpravou krevního tlaku při monoterapii olmesartan-medoxomilem (20 mg) vedlo k dalšímu snížení 24hodinového systolického/diastolického krevního tlaku měřeného ambulantně o 7/5 mmHg, resp. o 12/7 mmHg v porovnání s monoterapií olmesartan-medoxomilem. Další pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku v době nejmenšího účinku (trough) v porovnání s výchozí hodnotou činilo 11/10 mmHg, resp. 16/11 mmHg.

Účinnost léčby kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid přetrvávala i při dlouhodobé léčbě (jeden rok). Vysazení léčby olmesartan-medoxomilem, ať již se současnou léčbou hydrochlorothiazidem nebo bez ní, nevyvolalo rebound fenomén hypertenze.

Fixní kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg byly předmětem tří klinických studií zahrnujících 1 482 pacientů s vysokým krevním tlakem.

Ve dvojité zaslepené studii s esenciální hypertenzí byla hodnocena účinnost léčby kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg v porovnání s monoterapií olmesartan-medoxomilem 40 mg, přičemž primárním ukazatelem účinnosti byl pokles diastolického krevního tlaku vsedě. Po osmítýdenní léčbě činil pokles systolického/diastolického krevního tlaku v kombinační skupině 31,9/18,9 mmHg oproti hodnotám 26,5/15,8 mmHg ve skupině s monoterapií ($p < 0,0001$).

Ve dvojité zaslepené, ale nekontrolované druhé fázi této studie byli pacienti, kteří na léčbu nereagovali, převedeni z monoterapie olmesartan-medoxomilem 40 mg na kombinaci olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg a podobně z léčby kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg na kombinaci olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg, což vedlo k dalšímu významnému poklesu systolického/diastolického krevního tlaku; tím se potvrdilo, že zvýšení dávky je klinicky významná cesta, jak zlepšit úpravu krevního tlaku.

V rámci druhé dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie byla hodnocena účinnost doplnění léčby o hydrochlorothiazid u pacientů, u nichž se dostatečně neupravil krevní tlak po osmítýdenní léčbě olmesartan-medoxomilem 40 mg. Tito pacienti buď dále užívali olmesartan-medoxomil 40 mg, nebo jim byla léčba po dobu dalších 8 týdnů doplněna o hydrochlorothiazid 12,5 mg, resp. 25 mg. Čtvrtá skupina byla randomizována k léčbě kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg.

Přidání hydrochlorothiazidu 12,5 mg, resp. 25 mg, vedlo k dalšímu poklesu systolického/diastolického krevního tlaku o 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$), resp. 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) v porovnání s léčbou samotným olmesartan-medoxomilem 40 mg.

Při porovnání pacientů, kteří užívali kombinaci olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg, s pacienty, kteří užívali 40 mg/12,5 mg, byl zjištěn statisticky významný rozdíl v poklesu systolického krevního tlaku o 2,6 mmHg ve prospěch vyšší dávkové kombinace ($p = 0,0255$); zatímco u diastolického krevního tlaku činil rozdíl v poklesu 0,9 mmHg. Při ambulantním monitorování krevního tlaku (ABPM) potvrdily údaje průměrných změn u 24hodinového, denního a nočního diastolického a systolického krevního tlaku výsledky běžných měření krevního tlaku.

V rámci další dvojité zaslepené randomizované studie byla porovnávána účinnost léčby kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg a kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg u pacientů, u nichž osmítýdenní léčba olmesartan-medoxomilem 40 mg nevedla k dostatečné úpravě krevního tlaku.

Po 8 týdnech kombinované léčby byl systolický/diastolický krevní tlak v porovnání s výchozím stavem významně nižší, a to o 17,1/10,5 mmHg ve skupině s kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg a o 17,4/11,2 mmHg ve skupině s kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg. Rozdíl mezi oběma skupinami nebyl při konvenčním

měření krevního tlaku statisticky významný, což je možné vysvětlit známým plochým vztahem dávka-účinek u antagonistů angiotenzinu II, jako je olmesartan-medoxomil.

Ovšem průměrné hodnoty 24hodinového, denního a nočního systolického i diastolického krevního tlaku získané postupem ABPM poskytly klinicky významné a statisticky významné rozdíly ve prospěch kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg v porovnání s kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg.

Antihypertenzní účinek kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid byl podobný bez ohledu na věk, pohlaví a stav diabetu.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

Další informace

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Olmesartan-medoxomil

Olmesartan-medoxomil je proléčivo. Ve střevní sliznici a v portální krvi je během absorpce z gastrointestinálního traktu rychle přeměňován esterázami na farmakologicky účinný metabolit olmesartan. Žádný intaktní olmesartan-medoxomil nebo intaktní medoxomilová část v postranním

řetězci nebyly detekovány v plasmě nebo exkrementech. Průměrná absolutní biologická dostupnost olmesartanu z tablet byla 25,6%.

Průměrné maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) olmesartanu je dosaženo během 2 hodin po perorálním podání olmesartan-medoxomilu; koncentrace olmesartanu v plasmě se zvyšuje přibližně lineárně se zvyšováním jednotlivé perorální dávky až do 80 mg.

Potrava má minimální vliv na biologickou dostupnost olmesartanu, a proto olmesartan-medoxomil smí být podáván jak s potravou, tak bez ní.

Klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice olmesartanu spojené s pohlavím nebyly pozorovány. Olmesartan se ve velké míře váže na plasmatické bílkoviny (99,7 %), ale potenciál ke klinicky významným interakcím následkem vytěsnění z vazby na bílkoviny mezi olmesartanem a jinými současně podávanými léky, které se také ve velké míře váží na plasmatické bílkoviny, je nízký (což bylo potvrzeno nepřítomností klinicky významných interakcí mezi olmesartan-medoxomilem a warfarinem). Vazba olmesartanu na krevní buňky je zanedbatelná. Průměrný distribuční objem po intravenózním podání je nízký (16-29 l).

Hydrochlorothiazid

Po perorálním podání olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu v kombinaci byla průměrná doba k dosažení maximální koncentrace hydrochlorothiazidu 1,5–2 hodiny po podání. Hydrochlorothiazid se váže z 68 % na plasmatické bílkoviny a jeho zdánlivý distribuční objem je 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Olmesartan-medoxomil

Celková plasmatická clearance olmesartanu byla 1,3 l/h (CV, 19%) a byla relativně pomalá ve srovnání s průtokem krve játry (cca 90 l/h). Po jednorázovém perorálním podání ^{14}C -značeného olmesartan-medoxomilu se 10-16 % podané radioaktivity objevilo v moči (velká většina v průběhu 24 hodin po podání dávky) a zbytek radioaktivity byl zaznamenán ve stolici. Na základě systémové dostupnosti 25,6 % lze vypočítat, že absorbovaný olmesartan je odstraňován jak renální exkrecí (cca 40 %), tak hepatobiliární exkrecí (cca 60 %). Veškerá zaznamenaná radioaktivita byla identifikována jako olmesartan. Další významné metabolity nebyly detekovány. Enterohepatální oběh olmesartanu je minimální. Protože velké množství olmesartanu se vylučuje žlučí, použití u pacientů s obstrukcí žlučových cest je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Terminální eliminační poločas olmesartanu po opakovaném perorálním podání je 10 až 15 hodin. Rovnovážný stav je dosažen po několika prvních dávkách a další akumulace již není po 14 dnech při opakovaném podání zřejmá. Renální clearance byla přibližně 0,5-0,7 l/h a byla nezávislá na dávce.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se u člověka nemetabolizuje, ale takřka všechno se vylučuje jako nezměněná léčivá látka močí. Asi 60 % perorálně podané dávky se vyloučí v nezměněné podobě do 48 hodin. Renální clearance je asi 250–300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10–15 hodin.

Olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid

Systémová biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je při současném podání s olmesartan-medoxomilem snížena o cca 20 %, ale toto mírné snížení není klinicky významné. Kinetika olmesartanu není současným podáním hydrochlorothiazidu ovlivněna.

Farmakokinetika u vybraných skupin pacientů

Starší pacienti (od 65 let věku)

U starších pacientů (65-75 let věku) trpících hypertenzí byla AUC olmesartanu v rovnovážném stavu ve srovnání s mladšími věkovými skupinami zvýšena o cca 35 % a u velmi starých pacientů (≥ 75 let věku) o cca 44 % (viz bod 4.2).

Na základě omezených údajů se předpokládá, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je u zdravých i hypertenzních starších jedinců v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky snížena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byla AUC olmesartanu v rovnovážném stavu ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena o 62 %, 82 % resp. 179 % (viz body 4.2, 4.3, 4.4).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) činí maximální dávka olmesartan-medoxomilu 20 mg jednou denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se používání olmesartan-medoxomilu nedoporučuje. Biologický poločas hydrochlorothiazidu je u pacientů s poruchou funkce ledvin prodloužen.

Porucha funkce jater

Po jednorázovém perorálním podání byly hodnoty AUC olmesartanu o 6 %, resp. 65 % vyšší při mírné, resp. středně závažné poruše funkce jater než u odpovídajících zdravých dobrovolníků. Nevázaná frakce olmesartanu ve 2. hodině po podání byla u zdravých dobrovolníků, u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater 0,26 %, 0,34 %, resp. 0,41 %. Po opakovaném podání pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater byla průměrná AUC olmesartanu opět o 65 % vyšší než u zdravých dobrovolníků. Průměrné hodnoty C_{\max} olmesartanu byly u pacientů s poruchou funkce jater a zdravých jedinců podobné.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávkování 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně; maximální dávka nesmí překročit 20 mg jednou denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyl olmesartan-medoxomil hodnocen (viz body 4.2, 4.3, 4.4).

Farmakokinetiku hydrochlorothiazidu porucha funkce jater nijak významně neovlivňuje.

Lékové interakce

Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin

Současné užívání 40 mg olmesartan-medoxomilu a 3750 mg kolesevelam-hydrochloridu zdravými dobrovolníky mělo za následek 28% snížení C_{\max} a 39% snížení AUC olmesartanu. Menší účinek, 4% a 15% snížení C_{\max} a AUC bylo pozorováno, pokud byl olmesartan-medoxomil podán 4 hodiny před užitím kolesevelam-hydrochloridu. Eliminační poločas olmesartanu byl snížen o 50–52 % bez ohledu na to, zda byl podán současně s kolesevelam-hydrochloridem nebo 4 hodiny před kolesevelam-hydrochloridem (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxický potenciál kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid byl hodnocen u potkanů a psů ve studiích toxicity po perorálním opakovaném podávání léku trvajících až 6 měsíců.

Stejně jako u každé jednotlivé látky a jiných léků této skupiny, hlavním cílovým orgánem toxikologického působení kombinace byly ledviny. Kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid navodila funkční změny ledvin (vzestup hladiny dusíku močoviny a kreatininu v séru). Vysoké dávky způsobily degeneraci tubulů a regeneraci v ledvinách potkanů a psů, pravděpodobně cestou změn v hemodynamice ledvin (snížená perfúze ledvin jako důsledek hypotenze s tubulární hypoxií a degenerace tubulárních buněk). Kromě toho kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid způsobila pokles erytrocytárních parametrů (počet erytrocytů, hemoglobin a hematokrit) a pokles hmotnosti srdce u potkanů.

Tyto účinky byly pozorovány také u jiných antagonistů AT_1 receptorů a i u ACE inhibitorů. Zdá se, že jsou indukovány farmakologickým působením vysokých dávek olmesartan-medoxomilu a nejsou relevantní při podávání doporučených terapeutických dávek lidem.

Studie genotoxicity kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu i jednotlivých složek neprokázaly známky klinicky významné genotoxické aktivity.

Kancerogenní potenciál kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu nebyl studován. Nejsou důkazy o významném kancerogenním působení olmesartanu za podmínek klinického použití.

U myši a potkanů vystavených kombinaci olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid nebyla prokázána teratogenita. Jak se předpokládalo u této skupiny léčiv, fetální toxicita byla pozorována u

potkanů, což bylo zjevné z významného poklesu tělesné hmotnosti plodů, pokud byly vystavené působení kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu během gestace (viz body 4.3 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulosa
monohydrát laktózy
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

mastek
hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alu/Alu (OPA/Alu/PVC a Alu fólie) blistr.

Balení po 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 a 500 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zeota HCT 20 mg/12,5 mg: 58/623/12-C

Zeota HCT 20 mg/25 mg: 58/624/12-C

Zeota HCT 40 mg/12,5 mg: 58/625/12-C

Zeota HCT 40 mg/25 mg: 58/626/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 12. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 3. 2024