

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Folgan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg
Folgan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg
Folgan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg
Folgan HCT 40 mg/5 mg/25 mg
Folgan HCT 40 mg/10 mg/25 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Folgan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olmesartan-medoxomilu, 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Folgan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu, 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Folgan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu, 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Folgan HCT 40 mg/5 mg/25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu, 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Folgan HCT 40 mg/10 mg/25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu, 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Folgan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg:

Svetlooranžová okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 8 mm, s označením C51 na jednej strane.

Folgan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg:

Svetložltá okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 9,5 mm, s označením C53 na jednej strane.

Folgan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg:

Šedočervená okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 9,5 mm, s označením C55 na jednej strane.

Folgan HCT 40 mg/5 mg/25 mg:

Svetložltá oválna filmom obalená tableta, 15 x 7 mm, s označením C54 na jednej strane.

Folgan HCT 40 mg/10 mg/25 mg:

Šedočervená oválna filmom obalená tableta, 15 x 7 mm, s označením C57 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Prídavná terapia

Folgan HCT je indikovaný dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný kombináciou olmesartan-medoxomilu a amlodipínu, podávanou ako dvojzložkový liek.

Substitučná terapia

Folgan HCT je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne regulovaný kombináciou olmesartan-medoxomilu, amlodipínu a hydrochlórtiazidu, ktoré sa podávajú ako dvojzložkový (olmesartan-medoxomil a amlodipín alebo olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid) a jednozložkový liek (hydrochlórtiazid alebo amlodipín).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Folganu HCT je 1 tableta denne.

Prídavná terapia

Folgan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný 20 mg olmesartan-medoxomilu a 5 mg amlodipínu podávanými ako dvojzložkový liek.

Folgan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný 40 mg olmesartan-medoxomilu a 5 mg amlodipínu podávanými ako dvojzložkový liek alebo pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Folganom HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Folgan HCT 40 mg/5 mg/25 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Folganom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Folgan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný 40 mg olmesartan-medoxomilu a 10 mg amlodipínu podávanými ako dvojzložkový liek alebo Folganom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Folgan HCT 40 mg/10 mg/25 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Folganom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg alebo Folganom HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Pred prechodom na trojzložkový liek sa odporúča postupná titrácia dávky jednotlivých liečiv. Ak je to klinicky vhodné, môže sa uvažovať o priamej zmene z dvojzložkového na trojzložkový liek.

Substitučná terapia

Pacienti kontrolovaní na stálych dávkach olmesartan-medoxomilu, amlodipínu a hydrochlórtiazidu, podávaných v rovnakom čase ako dvojzložkový (olmesartan-medoxomil a amlodipín alebo olmesartan-medoxomil a hydrochlórtiazid) a jednozložkový preparát (hydrochlórtiazid alebo amlodipín), sa môžu prestaviť na Folgan HCT obsahujúci rovnaké dávky liečiv.

Maximálna dávka Folganu HCT je 40 mg/10 mg/25 mg denne.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Pozornosť vrátane častejšej kontroly krvného tlaku sa odporúča u starších ľudí, najmä pri maximálnej dávke Folganu HCT 40 mg/10 mg/25 mg denne.

Zvyšovanie dávky u starších ľudí má byť pod kontrolou (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov vo veku 75 rokov a starších sú k dispozícii veľmi obmedzené údaje pri liečbe Folganom HCT. Preto sa odporúča zvýšená pozornosť vrátane častejšieho monitoringu krvného tlaku.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) je maximálna dávka Folganu HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg, vzhľadom na obmedzené skúsenosti s dávkou 40 mg olmesartan-medoxomilu v tejto skupine pacientov.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča monitorovať hladinu draslíka a kreatinínu.

Použitie Folganu HCT u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene treba pri podávaní Folganu HCT zachovať zvýšenú opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nesmie maximálna dávka Folganu HCT prekročiť 20 mg/5 mg/12,5 mg raz denne. U pacientov s poruchou pečene sa odporúča dôsledné monitorovanie krvného tlaku a obličkových funkcií.

Ako u všetkých blokátorov kalciového kanála, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene a odporúčané dávky neboli určené. Preto sa Folgan HCT má používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Nebola skúmaná farmakokinetika amlodipínu u pacientov s ťažkou poruchou pečene. U pacientov s poruchou pečene sa má začínať liečba amlodipínom v najnižšej dávke a dávku pomaly titrovať.

Používanie Folganu HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou pečene (pozri časti 4.3 a 5.2), cholestázou alebo obštrukciou žlčových ciest (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Užívanie Folganu HCT sa neodporúča u pacientov mladších ako 18 rokov pre nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania:

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

Folgan HCT sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na sulfónamidové deriváty (pretože hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia, hyponatriémia a symptomatická hyperurikémia.

Ťažká porucha funkcie pečene, cholestáza alebo obštrukcia žlčových ciest (pozri časť 5.2).

2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

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

Vzhľadom na zložku amlodipín je Folgan HCT kontraindikovaný u pacientov:

- so šokom (vrátane kardiogénneho),
- s ťažkou hypotenziou,
- s obštrukciou výtoku z ľavej srdcovej komory (t. j. vysoký stupeň aortálnej stenózy),
- s hemodynamicky nestabilným zlyhaním srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s hypovolémiou alebo depléciou sodíka:

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

Iné ochorenia, pri ktorých dochádza ku stimulácii systému renín-angiotenzín-aldosterón:

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

Renovaskulárna hypertenzia:

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky:

Pri používaní Folganu HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelne sledovať sérovú koncentráciu draslíka a kreatinínu.

Folgan HCT sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže vzniknúť pri podávaní tiazidových diuretík azotémia.

Ak sa preukáže progredujúca porucha funkcie obličiek, je potrebné liečbu dôkladne prehodnotiť, prípadne uvažovať nad prerušením diuretickej liečby.

Nie sú skúsenosti s podávaním Folganu HCT u pacientov, ktorým sa v krátkom čase pred uvažovanou liečbou transplantovala oblička, ani u pacientov v konečnom štádiu poruchy funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu $< 12 \text{ ml/min}$).

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

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene je účinok amlodipínu a olmesartan-medoxomilu zvýšený (pozri časť 5.2).

Navyše, malé zmeny objemu tekutín a elektrolytovej rovnováhy počas liečby tiazidmi môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene. Pri podávaní Folganu HCT pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene treba zachovať zvýšenú opatnosť.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene dávka olmesartan-medoxomilu nemá prekročiť 20 mg (pozri časť 4.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má liečba začať opatrne s najnižšou dávkou amlodipínu a s opatnosťou pri zvyšovaní dávky.

Podávanie Folganu HCT pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene, cholestázou alebo obštrukciou žlčových ciest je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia:

Pre obsah amlodipínu rovnako ako u iných liekov s vazodilatačným účinkom, pacientom s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou treba venovať mimoriadnu pozornosť.

Primárny aldosteronizmus:

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

Metabolické a endokrinné účinky:

Liečba tiazidmi môže zhoršiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže nastať potreba upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnej hypoglykemickej liečby (pozri časť 4.5). Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

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

U pacientov liečených tiazidmi sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo dna.

Nerovnováha elektrolytov:

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

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

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

Naopak, kvôli antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) prostredníctvom olmesartan-medoxomilu, ktorý tvorí zložku Folganu HCT, môže vzniknúť hyperkaliémia, najmä pri súčasnej poruche funkcie obličiek a/alebo srdcového zlyhania a pri diabete mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča dôsledné kontrolovanie hladiny draslíka v sére. Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka alebo doplnky soli s obsahom draslíka a iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), majú byť podávané súbežne s Folganom HCT s opatnosťou (pozri časť 4.5) a s častou kontrolou hladiny draslíka.

Nie je dokázané, že olmesartan-medoxomil môže znížiť alebo zabrániť vzniku hyponatriémie vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je obyčajne mierny a nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie vápnika močom, ako aj spôsobiť intermitentné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez známych prejavov poruchy metabolizmu vápnika. Hyperkalcémia môže byť prejavom skrytého hyperparatyroidizmu. Liečbu tiazidmi treba prerušiť až do vykonania vyšetrení na príštitnu žľazu.

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

U pacientov s edémami sa v horúcom počasí môže objaviť dilučná hyponatriémia.

Lítium:

Súbežné podávanie lítia s Folganom HCT sa neodporúča, rovnako ako pri iných antagonistoch receptorov angiotenzínu II (pozri časť 4.5).

Zlyhanie srdca:

U citlivých osôb sa môžu očakávať zmeny vo funkcii obličiek v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón.

U pacientov so závažným srdcovým zlyhaním, ktorých renálne funkcie môžu závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba s inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonistami angiotenzínových receptorov spája s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a (zriedkavo) s akútnym renálnym zlyhaním a/alebo úmrtím.

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatnosťou.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii s amlodipínom u pacientov so závažným zlyhaním srdca (III a IV triedy NYHA) bol pozorovaný vyšší výskyt pľúcnych edémov v skupine s amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, keďže môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtia.

Enteropatia podobná sprue:

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

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane olmesartanu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba olmesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

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

Hydrochlórtiazid, sulfónamid, môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej prechodnej myopii a akútnemu glaukómu so zatvoreným uhlom. Symptómy zahŕňajú akútne zníženie zrakovej ostrosti alebo bolesti očí a väčšinou sa vyskytnú v priebehu hodín až týždňov po začiatku liečby. Neliečený glaukóm so zatvoreným uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončenie liečby hydrochlórtiazidom tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchly lekársky alebo chirurgický zákrok. Rizikovým faktorom pre rozvoj akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom môže byť anamnéza alergie na sulfónamidy alebo penicilín (pozri časť 4.8).

Gravidita:

V gravidite sa nemá začínať liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú zmeniť liečbu na alternatívne antihypertenzíva, ktoré majú overený bezpečnostný profil

v tehotenstve. Ak je potvrdené tehotenstvo, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť, a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia

Folgan HCT nie je indikovaný na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Starší ľudia:

U starších ľudí sa má dávka zvyšovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Fotosenzitivita

Pri liečbe tiazidovými diuretikami boli hlásené fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú počas liečby Folganom HCT, odporúča sa ukončenie liečby. Ak je opätovná liečba diuretikami skutočne nevyhnutná, odporúča sa chrániť plochy vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Nemelanómová rakovina kože

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

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

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Folgan HCT sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Iné:

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

Reakcie precitlivenosti na hydrochlórtiazid môžu vzniknúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, ale pravdepodobnejší je vznik u pacientov s pozitívnou anamnézou.

Pri užívaní tiazidových diuretík bola popísaná exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Tak ako aj pri ostatných antagonistoch receptorov angiotenzínu II je hypotenzný účinok olmesartanu o niečo slabší u pacientov čiernej pleti, ibaže tento jav nebol pozorovaný v jednej z troch klinických štúdií s Folganom HCT, ktorá zahŕňala pacientov čiernej pleti (30 %), pozri tiež časť 5.1.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné interakcie, ktoré súvisia s kombináciou Folganu HCT:

Neodporúča sa súbežne užívať:

Lítium:

Popísané je reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicita lítia pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a zriedkavo aj s antagonistami receptorov angiotenzínu II. Okrem toho účinkom tiazidov sa znižuje renálny klírens lítia, čím sa zvyšuje riziko toxicity lítia. Preto sa neodporúča používanie Folganu HCT v kombinácii s litiom (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia potrebná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny lítia v sére.

Súbežné užívanie, ktoré si vyžaduje opatrnosť:

Baklofén:

Môže zvyšovať antihypertenzný účinok.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID):

NSAID (napr. kyselina acetylsalicylová (> 3 g/den), COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu znižovať antihypertenzný účinok tiazidových diuretik a antagonistov receptorov angiotenzínu II. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší ľudia s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu vyústiť do ďalšieho zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho zlyhania, ktoré je obvyčajne reverzibilné. Preto si podávanie tejto kombinácie vyžaduje opatrnosť, najmä u starších ľudí. Pri začatí súbežnej liečby aj počas nej majú mať pacienti dostatočný príjem tekutín a pravidelné sledované renálne funkcie.

Pri súbežnom užívaní treba brať do úvahy:

Amifostín:

Môže zvyšovať antihypertenzný účinok.

Iné antihypertenzíva:

Antihypertenzný účinok Folganu HCT sa môže zvýšiť súbežným užívaním iných antihypertenzných liekov.

Alkohol, barbituráty, narkotiká alebo antidepresíva:

Môžu potenciovateľ ortostatickú hypotenziu.

Možné interakcie, ktoré súvisia s olmesartan-medoxomilom:

Neodporúča sa súbežne podávať:

ACE inhibítory, blokátory receptoru angiotenzínu II alebo aliskirén:

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

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:

Súbežné používanie diuretik šetriacich draslík, doplnkov draslíka, doplnkov soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín, ACE inhibítory) môže viesť ku zvýšeniu draslíka v sére (pozri časť 4.4). Ak sa predpíšu lieky, ovplyvňujúce hladinu draslíka v sére v kombinácii s Folganom HCT, odporúča sa monitorovať draslík v sére.

Doplňujúce informácie

Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľtové kyseliny:

Súbežné podávanie kolesevelam-chloridu, liečiva, ktoré sa viaže na žľtové kyseliny a odvádza ich z tela, znižuje systémovú expozíciu a maximálne plazmatické koncentrácie olmesartanu a znižuje $t_{1/2}$.

Podávanie olmesartan-medoxomilu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelam-chloridu zníži účinok interakcie týchto liečiv. Preto sa má zväziť podanie olmesartan-medoxomilu aspoň 4 hodiny pred užitím dávky kolesevelam-chloridu (pozri časť 5.2).

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

Olmesartan-medoxomil nemá signifikantný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo na farmakokinetiku digoxínu.

Pri súbežnom podávaní olmesartan-medoxomilu s pravastatínom zdravým dobrovoľníkom sa nezistili žiadne klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku ani jednej z týchto zložiek.

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

Možné interakcie, ktoré súvisia s amlodipínom:

Súbežné podávanie, ktoré si vyžaduje opatrnosť:

Účinky iných liekov na amlodipín

CYP3A4 inhibítory:

Súbežné podávanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteázy, azolové fungicídy, makrolidy, ako je erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže významne zvýšiť expozíciu amlodipínu. Klinický prejav tejto farmakokinetickej zmeny môže byť výraznejší u starších ľudí. Existuje tu zvýšené riziko hypotenzie. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie pacientov a môže byť potrebná úprava dávkovania.

CYP3A4 induktory:

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

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa môže zvýšiť biodostupnosť u niektorých pacientov a spôsobiť zvýšenie hypotenzného účinku.

Dantrolén (infúzia): u zvierat bola pozorovaná letálna komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Pre riziko hyperkaliémie sa neodporúča podávanie blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, pacientom náchylným na malígnu hypertermiu a v manažmente malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky:

Amlodipín zvyšuje antihypertenzný efekt iných antihypertenzív.

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

Simvastatín: Súbežné podávanie viacerých dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo 77 % zvýšenie účinku simvastatínu v porovnaní so simvastatínom samotným. Limitujúca dávka simvastatínu pre pacientov liečených amlodipínom je 20 mg denne.

Takrolimus: Pri súbežnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby nedošlo ku toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) inhibítory: mTOR inhibítory, ako je sirolimus, temsirolimus a everolimus sú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom užívaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorov.

Cyklosporín: V prospektívnej štúdii s pacientmi po transplantácii obličiek bolo pri súbežnom používaní amlodipínu pozorované zvýšenie minimálnych hladín cyklosporínu v priemere o 40 %. Súbežné podávanie Folganu HCT s cyklosporínom môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu. Počas súbežného používania sa majú monitorovať hladiny cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, znížiť dávky cyklosporínu.

Možné interakcie, ktoré súvisia s hydrochlórtiazidom:

Neodporúča sa súbežne podávať

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:

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

Súbežné užívanie, ktoré si vyžaduje opatrnosť:

Soli vápnika:

Znížením exkrécie môžu tiazidové diuretiká zvýšiť kalcium v sére. Ak sa musia predpísať doplnky kalcia, je potrebné kontrolovať sérové kalcium a dávku kalcia aktuálne upravovať.

Cholestyramín a cholestipolové živice:

Absorpcia hydrochlórtiazidu sa v prítomnosti aniónovej výmeny živíc zhoršuje.

Srdcové glykozidy:

Hypokaliémia alebo hypomagneziémia navodená tiazidmi môže urýchliť nástup digitálisom indukovanej srdcovej arytmie.

Lieky ovplyvnené poruchami hladiny draslíka v sére:

Pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére a EKG sa odporúča pri súbežnom podávaní Folganu HCT s liekmi, ovplyvnenými poruchami draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy a antiarytmiká) a s nasledovnými liekmi, ktoré indukujú ventrikulárnu tachykardiu (torsades de pointes) (vrátane niektorých antiarytmík), pričom hypokaliémia je predisponujúci faktor torsades de pointes (ventrikulárna tachykardia):

- 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, intravenózne erytromycín, halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, terfenadín, intravenózne vinkamín).

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín):

Hydrochlórtiazid môže zosilňovať účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva.

Lieky s anticholinérgnym účinkom (napr. atropín, biperidén):

Zvýšenie biologickej dostupnosti diuretík tiazidového typu pri znížení gastrointestinálnej motility a spomalenom žalúdočnom vyprázdňovaní.

Antidiabetiká (perorálne a inzulín):

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

Metformín:

Metformín sa má užívať s opatrnosťou kvôli riziku laktátovej acidózy navodenej možným funkčným zlyhávaním obličiek v súvislosti s hydrochlórtiazidom.

Betablokátory a diazoxid:

Tiazidy môžu zvyšovať hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu.

Vazopresorické amíny (napr. noradrenalín):

Účinok vazopresorických amínov sa môže znížiť.

Lieky používané v liečbe dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol):

Vzhľadom na to, že hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére, môže byť potrebné upraviť dávkovanie urikozurických liekov. Dávky probenecidu alebo sulfinpyrazónu je potrebné zvýšiť. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Amantadín:

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Cytotoxické lieky (napr. cyklofosfamid, metotrexát):

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie cytotoxických liekov obličkami, a tak potencovať ich myelosupresívny účinok.

Salicyláty:

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

Metyldopa:

Ojedinele bol pri súbežnom podávaní hydrochlórtiazidu a metyldopy popísaný výskyt hemolytickej anémie.

Cyklosporín:

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

Tetracyklíny:

Pri súbežnom podávaní tetracyklínov a tiazidov sa môže zvýšiť riziko tetracyklínom spôsobeného zvýšenia hladiny urey. Táto interakcia sa pravdepodobne nevzťahuje na doxycyklín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie Folganu HCT je kontraindikované v druhom a treťom trimestri gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4). Užívanie Folganu HCT sa neodporúča v prvom trimestri gravidity vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek lieku na graviditu (pozri časť 4.4).

Olmesartan-medoxomil

V prvom trimestri gravidity sa užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II neodporúča (pozri časť 4.4). V druhom a treťom trimestri gravidity je užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogénneho účinku ACE inhibítorov v prvom trimestri tehotenstva nebol presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Zatiaľ čo neexistujú žiadne epidemiologické kontrolované údaje o riziku antagonistov receptorov angiotenzínu II, táto skupina liekov môže predstavovať podobné riziko. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II

nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú zmeniť liečbu na alternatívne antihypertenzíva, ktoré majú overený bezpečnostný profil aj pre použitie v gravidite. Ak je potvrdená gravidita, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má ihneď prerušiť a začať s alternatívnou liečbou.

O liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môže spôsobiť poškodenie ľudského plodu (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri tiež časť 5.3). V prípade užívania antagonistov receptorov angiotenzínu II od druhého trimestra gravidity sa odporúča vyšetrenie obličkových funkcií a lebky.

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

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s užívaním hydrochlórtiazidu v gravidite sú obmedzené, najmä v prvom trimestri. Štúdie na zvieratách sú nedostačujúce.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe svojho farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazid v druhom a treťom trimestri gravidity môže ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a svojím účinkom na plod a novorodenca môže spôsobiť žltáčku, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

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

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

Amlodipín

Údaje o obmedzenom počte gravidných žien užívajúcich Folgan HCT nepreukázali žiadne nežiaduce účinky amlodipínu alebo iných antagonistov kalciových receptorov na zdravie plodu. Existuje však riziko predĺženého pôrodu.

Dojčenie

Počas dojčenia sa Folgan HCT neodporúča užívať a preferuje sa počas dojčenia alternatívna liečba s lepšie preukázateľným bezpečnostným profilom, obzvlášť pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Olmesartan sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov, avšak nie je známe, či sa vylučuje i do ľudského materského mlieka.

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

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka v malých množstvách. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže inhibovať laktáciu. Užívanie Folganu HCT počas dojčenia sa neodporúča. Ak je užívanie Folganu HCT počas dojčenia nevyhnutné, odporúča sa používať čo najnižšie dávky.

Fertilita

U niektorých pacientov užívajúcich blokátory kalciových kanálov boli pozorované reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermatozoidov.

Nie sú dostačujúce klinické údaje o možnom účinku amlodipínu na fertilitu. Nežiaduci účinok na fertilitu samcov sa prejavil v jednej štúdii na potkanoch (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne štúdie účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Treba však mať na mysli, že príležitostne sa u pacientov s antihypertenznou liečbou môžu objaviť závraty alebo únava, bolesti hlavy, nevoľnosť, ktoré môžu znížiť ich schopnosť reagovať. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku terapie.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť Folganu HCT sa skúmala v klinických štúdiách s 7826 pacientami liečenými olmesartan-medoxomilom v kombinácii s amlodipínom a hydrochlórtiazidom.

Nežiaduce účinky zaznamenané v klinických štúdiách, postmarketingových sledovaniach a spontánne hlásené sú uvedené v tabuľke 1 pre Folgan HCT aj pre jeho jednotlivé zložky – olmesartan-medoxomil, amlodipín, hydrochlórtiazid – na základe ich známeho bezpečnostného profilu.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v priebehu terapie Folganom HCT boli periférny edém, bolesti hlavy a závraty.

Pri klasifikácii výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledovná terminológia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Prehľad nežiaducich reakcií na Folgan HCT a jeho jednotlivé liečivá

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia			
		Folgan HCT	Olmesartan	Amlodipín	HCTZ
Infekcie a nákazy	Infekcie horného respiračného traktu	Časté			
	Nazofaryngitída	Časté			
	Infekcie močového traktu	Časté	Časté		
	Sialoadenitída				Zriedkavé
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)				Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia			Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Trombocytopénia		Menej časté	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Supresia kostnej drene				Zriedkavé
	Neutropénia/agranulocytóza				Zriedkavé
	Hemolytická anémia				Zriedkavé

	Aplastická anémia				Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia		Menej časté		
	Hypersenzitivita na lieky			Veľmi zriedkavé	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia	Menej časté	Zriedkavé		
	Hypokaliémia	Menej časté			Časté
	Anorexia				Menej časté
	Glykozúria				Časté
	Hyperkalciémia				Časté
	Hyperglykémia			Veľmi zriedkavé	Časté
	Hypomagneziémia				Časté
	Hyponatriémia				Časté
	Hypochlorémia				Časté
	Hypertriglyceridémia		Časté		Veľmi časté
	Hypercholesterolémia				Veľmi časté
	Hyperurikémia		Časté		Veľmi časté
	Hypochloremická alkalóza				Veľmi zriedkavé
	Hyperamylazémia				Časté
Psychické poruchy	Stav zmätenosti			Zriedkavé	Časté
	Depresia			Menej časté	Zriedkavé
	Apatia				Zriedkavé
	Podráždenosť			Menej časté	
	Nepokojnosť				Zriedkavé
	Zmeny nálady (vrátane úzkosti)			Menej časté	
	Poruchy spánku (vrátane nespavosti)			Menej časté	Zriedkavé

Poruchy nervového systému	Závraty	Časté	Časté	Časté	Časté
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	Časté	Zriedkavé
	Ortostatické závraty	Menej časté			
	Presynkopa	Menej časté			
	Poruchy chuti			Menej časté	
	Hypertónia			Veľmi zriedkavé	
	Hypestézia			Menej časté	
	Parestézia			Menej časté	Zriedkavé
	Periférna neuropatia			Veľmi zriedkavé	
	Somnolencia			Časté	
	Synkopa			Menej časté	
	Kŕče				Zriedkavé
	Strata chuti do jedla				Menej časté
	Tremor			Menej časté	
	Extrapiramídová porucha			Neznáme	
Poruchy oka	Poruchy videnia (vrátane diplopie, rozmazaného videnia)			Časté	Zriedkavé
	Znížená tvorba slz				Zriedkavé
	Zhoršenie myopie				Menej časté
	Xantopsia				Zriedkavé
	Akútna myopia, akútny glaukóm so zatvoreným uhlom (pozri časť 4.4.)				Neznáme
	Choroidálna efúzia				Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Menej časté	Menej časté		Zriedkavé
	Tinnitus			Menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Časté		Časté	

	Tachykardia	Menej časté			
	Infarkt myokardu			Veľmi zriedkavé	
	Arytmie (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)			Menej časté	Zriedkavé
	Angína pectoris		Menej časté	Menej časté (vrátane zhoršenia angíny pectoris)	
Poruchy ciev	Hypotenzia	Časté	Zriedkavé	Menej časté	
	Sčervenanie	Menej časté		Časté	
	Ortostatická hypotenzia				Menej časté
	Vaskulitída (vrátane nekrotizujúcej anginitídy)			Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Trombóza				Zriedkavé
	Embólia				Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Časté	Menej časté	
	Bronchitída		Časté		
	Dyspnoe			Časté	Zriedkavé
	Faryngitída		Časté		
	Rinitída		Časté	Menej časté	
	Akútna intersticiálna pneumónia				Zriedkavé
	Respiračné ťažkosti				Menej časté
	Pulmonálny edém				Zriedkavé
	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)				Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea	Časté	Časté		Časté
	Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
	Zápcha	Časté			Časté

	Sucho v ústach	Menej časté		Menej časté	
	Bolesť brucha		Časté	Časté	Časté
	Zmenená činnosť čriev (vrátane hnačky a zápchy)			Časté	
	Meteorizmus				Časté
	Dyspepsia		Časté	Časté	
	Gastritída			Veľmi zriedkavé	
	Podráždenie žalúdka				Časté
	Gastroenteritída		Časté		
	Gingiválna hyperplázia			Veľmi zriedkavé	
	Paralytický ileus				Veľmi zriedkavé
	Pankreatitída			Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Vracanie		Menej časté	Menej časté	Časté
	Intestinálny angioedém		Zriedkavé		
	Enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)		Veľmi zriedkavé		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída			Veľmi zriedkavé	
	Ikterus (intrahepatálny cholestatický ikterus)			Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Akútna cholecystitída				Zriedkavé
	Autoimunitná hepatitída*		Neznáme		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia			Menej časté	
	Angioedém		Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	
	Alergická dermatitída		Menej časté		
	Multiformný erytém			Veľmi zriedkavé	
	Erytém				Menej časté
	Reakcie podobné kožnému lupusu erythematosus				Zriedkavé
	Exantém		Menej časté	Menej časté	

	Exfoliatívna dermatitída			Veľmi zriedkavé	
	Hyperhydróza			Menej časté	
	Fotosenzitívne reakcie			Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Pruritus		Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Purpura			Menej časté	Menej časté
	Angioneurotický edém			Veľmi zriedkavé	
	Vyrážka		Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Reaktivácia kožného lupusu erythematosus				Zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza			Neznáme	Zriedkavé
	Zmeny sfarbenia kože			Menej časté	
	Stevensov-Johnsonov syndróm			Veľmi zriedkavé	
	Urtikária		Menej časté	Menej časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Spazmy svalov	Časté	Zriedkavé	Časté	
	Opuch kĺbov	Časté			
	Svalová slabosť	Menej časté			Zriedkavé
	Opuch členka			Časté	
	Artralgia			Menej časté	
	Artritída		Časté		
	Bolesť chrbta		Časté	Menej časté	
	Paréza				Zriedkavé
	Bolesť svalov		Menej časté	Menej časté	
	Bolesť kostí		Časté		
Poruchy obličiek a močových ciest	Polakizúria	Časté			
	Zvýšená frekvencia močenia			Menej časté	

	Akútne zlyhanie obličiek		Zriedkavé		
	Hematúria		Časté		
	Poruchy močenia			Menej časté	
	Noktúria			Menej časté	
	Intersticiálna nefritída				Zriedkavé
	Renálna insuficiencia		Zriedkavé		Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté		Menej časté	Menej časté
	Gynekomastia			Menej časté	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	Menej časté	Časté	
	Periférny edém	Časté	Časté		
	Únava	Časté	Časté	Časté	
	Bolesť v hrudi		Časté	Menej časté	
	Horúčka				Zriedkavé
	Symptómy podobné chrípke		Časté		
	Letargia		Zriedkavé		
	Nepokojnosť		Menej časté	Menej časté	
	Edém			Veľmi časté	
	Bolesť		Časté	Menej časté	
	Edém tváre		Menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený kreatinín v krvi	Časté	Zriedkavé		Časté
	Zvýšená urea v krvi	Časté	Časté		Časté
	Zvýšená kyselina močová v krvi	Časté			
	Znížený draslík v krvi	Menej časté			
	Zvýšená gama glutamyl-transferáza	Menej časté			

	Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté			
	Zvýšená aspartátaminotransferáza	Menej časté			
	Zvýšenie hepatálnych enzýmov		Časté	Veľmi zriedkavé (zväčša s cholestázou)	
	Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi		Časté		
	Zníženie hmotnosti			Menej časté	
	Zvýšenie hmotnosti			Menej časté	

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

V časovej súvislosti s užívaním blokátorov receptorov angiotenzínu II boli hlásené ojedinelé prípady rabdomyolýzy. U pacientov liečených amlodipínom boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramidálneho syndrómu.

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).

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené počas klinických štúdií alebo postmarketingového sledovania s fixnou dávkou kombinácie olmesartan-medoxomilu a amlodipínu, ktoré neboli zatiaľ hlásené pri Folgane HCT, monoterapii olmesartan-medoxomilom alebo monoterapii amlodipínom alebo hlásené s vyššou frekvenciou pri duálnej kombinácii (Tabuľka 2):

Tabuľka 2: Kombinácia olmesartan-medoxomilu a amlodipínu		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť na liek
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Bolesť v hornej časti brušnej dutiny
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Zníženie libida
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Jamkovitý edém
	Menej časté	Letargia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Bolesť v končatinách

Ďalšie nežiaduce reakcie, zaznamenané v klinických štúdiách alebo v postmarketingových sledovaniach s fixnou dávkou kombinácie olmesartan-medoxomilu a hydrochlórtiazidu, ktoré neboli spomenuté pri Folgane HCT, monoterapii olmesartan-medoxomilom alebo hydrochlórtiazidom alebo hlásené s vyššou frekvenciou pri duálnej kombinácii (Tabuľka 3):

Tabuľka 3: Kombinácia olmesartan-medoxomilu a hydrochlórtiazidu

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy nervového systému	Zriedkavé	Poruchy vedomia (ako napr. strata vedomia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Ekzém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Bolesť v končatinách
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zriedkavé	Malé zníženie hodnôt hemoglobínu a hematokritu

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie*Príznaky:*

Maximálna dávka Folganu HCT je 40 mg/10 mg/25 mg raz denne. Nie sú informácie o predávkovaní Folganom HCT u ľudí. Najpravdepodobnejším účinkom predávkovania Folganom HCT je hypotenzia. Najpravdepodobnejšie účinky predávkovania olmesartan-medoxomilom sú hypotenzia a tachykardia; pri parasympatickej (vagovej) stimulácii sa môže vyskytnúť bradykardia.

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že rozsiahle predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii s výraznou hypotenziou a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavovať oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom sa prejavuje depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a dehydratáciou z nadmernej diurézy.

Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobovať svalový spazmus a/alebo zvýrazniť kardiálnu arytmiu pri súbežnom užívaní srdcových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Liečba:

Liečba v prípade predávkovania Folganom HCT má byť symptomatická a podporná. Spôsob liečby závisí od času, ktorý uplynie od užitia lieku, a od závažnosti príznakov.

Ak uplynul od užitia lieku krátky čas, môže sa urobiť výplach žalúdka. Podstatné zníženie absorpcie amlodipínu u zdravých osôb sa dosiahne podaním aktívneho uhlia okamžite alebo do dvoch hodín po požití amlodipínu.

Klinicky významná hypotenzia na základe predávkovania Folganom HCT si vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému, vrátane dôkladného monitorovania srdca a pľúcnych funkcií, zvýšenú polohu končatín a sledovania cirkulujúceho objemu tekutín a vylučovania moču. Ak nie je kontraindikácia pre látky s vazokonstrikčným účinkom, môžu sa použiť na reštitúciu cievneho tonusu a krvného tlaku. Na zvrátenie účinkov blokády kalciových kanálov môže pomôcť intravenózne podanie glukónanu vápenatého.

Je potrebné opakovaně monitorovať sérové elektrolyty a kreatinín. V prípade vzniku hypotenzie treba pacienta uložiť do vodorovnej polohy na chrbát, a rýchlo doplniť soli a objem tekutín.

Keďže amlodipín sa v značnej miere viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude mať účinok. Dialyzovateľnosť olmesartanu alebo hydrochlórtiazidu nie je známa.

Nebol stanovený stupeň odstránenia olmesartanu a hydrochlórtiazidu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála a diuretiká.
ATC kód: C09DX03.

Folgan HCT je kombináciou antagonistu receptorov angiotenzínu II, olmesartan-medoxomilu, blokátora kalciového kanála, amlodipín bezylátu a tiazidového diuretika hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzívny účinok, ktorý znižuje krvný tlak do väčšej miery ako každá z týchto zložiek osobitne.

Olmesartan-medoxomil je selektívny antagonista receptorov angiotenzínu II (typ AT₁), ktorý účinkuje v perorálnom podaní. Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý hrá významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie. Medzi účinky angiotenzínu II patria vazokonstrikcia, stimulácia syntézy a uvoľnenie aldosterónu, kardiálna stimulácia a renálna reabsorpcia sodíka. Olmesartan blokuje účinky angiotenzínu II – vazokonstrikciu a uvoľnenie aldosterónu tým, že blokuje jeho naviazanie na AT₁ receptor v tkanivách vrátane hladkého svalstva ciev a v nadobličke. Účinok olmesartanu nezávisí od zdroja alebo cesty syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus medzi olmesartanom a receptormi angiotenzínu II (AT₁) má za následok zvýšenie hladiny renínu v plazme, zvýšenie koncentrácií angiotenzínu I a II, a tiež pokles koncentrácie aldosterónu v plazme.

Pri hypertenzii vyvoláva olmesartan-medoxomil dlhotrvajúci pokles arteriálneho krvného tlaku, ktorý závisí od dávky olmesartan-medoxomilu. Neexistujú žiadne dôkazy o hypotenzii po prvej dávke, o tachyfylickkej reakcii počas dlhotrvajúcej liečby, ani o rebound hypertenzii po náhlom prerušení liečby.

Dávkovanie olmesartan-medoxomilu jedenkrát denne je dostatočné na zabezpečenie účinného a plynulého poklesu krvného tlaku na celých 24 hodín. Dávkovanie jedenkrát denne zabezpečí podobný pokles krvného tlaku ako dávkovanie rovnakej celkovej dávky dvakrát denne.

Pri kontinuálnej liečbe sa maximálna redukcia krvného tlaku dosiahne po 8 týždňoch od začiatku liečby, aj keď podstatnú časť poklesu krvného tlaku pozorujeme už po 2 týždňoch liečby.

Účinok olmesartan-medoxomilu na mortalitu a morbiditu ešte nie je známy.

Randomizovaná štúdia prevencia diabetickej mikroalbuminúrie a olmesartan (ROADMAP) so 4 447 pacientmi s diabetom typu II s normoalbuminúriou a najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas 3,2 rokov (stredná doba sledovania), pacienti užívali olmesartan alebo placebo spolu s liekom proti hypertenzii okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu. Štúdia ukázala významnú redukciu rizika v čase vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave podľa rozdielu tlaku krvi táto redukcia rizika nebola viac štatisticky významná. Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom (210 z 2 139 pacientov).

Sekundárny parameter, kardiovaskulárne príhody, vznikli u 96 pacientov (4,3 %) s olmesartanom a u 94 pacientov (4,2 %) s placebom. Incidencia kardiovaskulárnej mortality bola vyššia s olmesartanom v porovnaní s placebom (15 pacientov (0,7%) vs 3 pacienti (0,1 %)), napriek podobnému pomeru non-fatálnych mozgových príhod (14 pacientov (0,6 %) vs 8 pacientov (0,4 %)), non-fatálnych infarktov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs 26 pacientov (1,2 %)) a non-kardiovaskulárnej mortality (11

pacientov (0,5 %) vs 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita olmesartanu bola numericky zvýšená (26 pacientov (1,2 %) vs 15 pacientov (0,7 %)) zväčša vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod. Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT) skúmala účinok olmesartanu na obličky a kardiovaskulárny systém u 577 randomizovaných pacientov s diabetom typu II so zjavnou nefropatiou v Japonsku a Číne. 3,1 roka bola stredná doba sledovania pacientov, ktorí užívali olmesartan alebo placebo spolu s antihypertenzívmi vrátane ACE inhibítorov.

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

Amlodipínová zložka Folganu HCT je blokátor kalciového kanála, ktorý inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov kanálmi L-typu do srdca a hladkých svalov. Experimentálne údaje ukázali, že amlodipín sa viaže na väzobné miesta dihydropyridínu a non-dihydropyridínu. Amlodipín pôsobí na cievy selektívne, a má väčší účinok na hladké svalstvo ciev ako na hladké svalstvo srdca. Mechanizmus účinku spočíva v priamej relaxácii arteriálneho hladkého svalstva, čo vedie ku zníženiu periférnej rezistencie a tak ku zníženiu krvného tlaku.

U pacientov s hypertenziou spôsobuje amlodipín dlhodobý pokles arteriálneho krvného tlaku, ktorý závisí od jeho dávky. Neexistujú žiadne dôkazy o hypotenzii po prvej dávke, o tachyfylickkej reakcii počas dlhotrvajúcej liečby, ani o rebound hypertenzii po náhlom prerušení liečby.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou vyvolá amlodipín účinný pokles krvného tlaku v polohe na chrbte, v sediacej a vo vzpriamenej polohe. Dlhodobé užívanie amlodipínu nespôsobuje významné zmeny v akcii srdca alebo plazmatickej hladine katecholamínov. U pacientov s hypertenziou a normálnou funkciou obličiek znižujú terapeutické dávky amlodipínu renovaskulárnu rezistenciu a zvyšujú glomerulárnu filtráciu a efektívny prietok plazmy obličkami, bez zmeny filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Hemodynamické štúdie a klinické záťažové štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy II-IV podľa NYHA ukázali, že amlodipín nespôsobuje žiadne zhoršenie klinického stavu, pričom sa merala tolerancia telesnej záťaže, ejekčná frakcia ľavej komory a klinické prejavy.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) hodnotiaca pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III-IV podľa NYHA a liečených digoxínom, diuretikami a ACE inhibítormi preukázala, že amlodipín nezvyšuje riziko mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

Následná (follow-up) placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE 2) preukázala, že amlodipín neovplyvňuje celkovú kardiovaskulárnu mortalitu pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III-IV bez klinických symptómov alebo objektívneho nálezu svedčiaceho o základnej ischemickej chorobe, liečených stabilnými dávkami ACE inhibítorov, digoxínu a diuretík. V tejto štúdii bola liečba amlodipínom spojená so zvýšeným výskytom pľúcneho edému, napriek tomu nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia srdcového zlyhania v porovnaní so skupinou pacientov s placebom.

Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia morbidita-mortality nazvaná Štúdia (ALLHAT) antihypertenzívnej a hypolipidemickej liečby na prevenciu infarktu myokardu porovnávajúca nové terapie: amlodipín 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10 – 40 mg /deň (ACE inhibítor) s tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až ťažkej hypertenzii. V štúdii bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov a starších, ktorí boli sledovaní v priemere po dobu 4,9 rokov. Pacienti mali najmenej jedno z ďalších rizík kardiovaskulárneho ochorenia vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo mŕtvice (pred viac ako 6 mesiacmi pred

zaradením do štúdie) alebo iné zdokumentované aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes mellitus typu II (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú elektrokardiogramom alebo echokardiografiou (20,9 %), súčasné fajčenie (21,9 %). Primárnym parametrom bolo fatálne kardiovaskulárne ochorenie alebo nie fatálny infarkt myokardu. V primárnom parametri nebol signifikantný rozdiel medzi skupinou liečenou amlodipínom alebo chlortalidónom: RR 0,98 95 % CI (0,90 – 1,07) $p = 0,65$.

Spomedzi sekundárnych parametrov incidencia srdcového zlyhania bola významne vyššia v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou liečenou chlortalidónom (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI /1,25-1,52/, $p < 0,001$). Avšak v mortalite zo všetkých príčin nebol medzi skupinami signifikantný rozdiel, RR 0,96, 95 % CI /0,89-1,02/ $p = 0,20$.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je celkom známy. Tiazidy ovplyvňujú renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov, čím priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chlóru v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu redukuje objem plazmy, zvyšuje aktivitu renínu v plazme a zvyšuje vylučovanie aldosterónu, následne zvyšuje obsah draslíka v moči a stratu bikarbonátov a pokles obsahu draslíka v sére. Väzba renín-aldosterón je sprostredkovaná angiotenzínom II, a preto súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II má tendenciu zvrátiť stratu draslíka, ktorú spôsobujú tiazidové diuretiká. Pri podávaní hydrochlórtiazidu začína diuréza približne dve hodiny po podaní dávky a vrchol dosahuje asi po štyroch hodinách, pričom účinok trvá približne šesť až dvanásť hodín.

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

Výsledky klinických štúdií

V dvanásťtýždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií s celkovým počtom 2492 pacientov (67 % kaukazskej rasy) spôsobila liečba Folganom HCT 40 mg/10 mg/25 mg významne vyšší pokles diastolického a systolického tlaku ako liečba s ktoroukoľvek dvojkombináciou jednotlivých zložiek, a to 40 mg olmesartan-medoxomilu a 10 mg amlodipínu, 40 mg olmesartan-medoxomilu a 25 mg hydrochlórtiazidu alebo 10 mg amlodipínu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Aditívny hypotenzívny efekt Folganu HCT 40 mg/10 mg/25 mg bol v porovnaní s analogickými dvojkombináciami medzi -3,8 a -6,7 mmHg pre diastolický krvný tlak a medzi -7,1 a -9,6 mmHg pre systolický tlak krvi a prejavil sa v prvých dvoch týždňoch.

Pomer pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hladinu krvného tlaku (< 140/90 mmHg u pacientov bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientov s diabetom) v 12. týždni bol 34,9 - 46,6 % v liečebných skupinách s dvojkombináciou oproti 64,3 % u pacientov so Folganom HCT 40 mg/10 mg/25 mg.

V dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií s paralelnými skupinami 2690 pacientov (99,9 % kaukazskej rasy), liečených Folganom HCT (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) sa dosiahlo významne väčšie zníženie diastolického a systolického krvného tlaku v porovnaní s odpovedajúcimi duálnymi kombináciami olmesartan-medoxomilu 20 mg s amlodipínom 5 mg, olmesartan-medoxomilu 40 mg a 5 mg amlodipínu a olmesartan-medoxomilu 40 mg s 10 mg amlodipínu po 10-týždňovej liečbe.

Aditívny účinok Folganu HCT na zníženie krvného tlaku v porovnaní s odpovedajúcimi duálnymi kombináciami bol medzi -1,3 a -1,9 mm Hg u diastolického tlaku a medzi -2,7 a -4,9 mm Hg u systolického tlaku, meraných v sede.

Pomer pacientov, u ktorých bolo dosiahnuté cieľové zníženie krvného tlaku (< 140/90 mm Hg u nediabetikov a < 130/80 mm Hg u diabetikov) v desiatom týždni bol u skupín s duálnou kombináciou 42,7 % až 49,6 % v porovnaní so skupinou liečenou Folganom HCT 52,4 % až 58,8 %.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej prídavnej štúdií s 808 pacientmi (99,9 % kaukazskej rasy) neadekvátne kontrolovanými 8 týždňovou terapiou duálnou kombináciou 40 mg olmesartan-medoxomilu a 10 mg amlodipínu terapia Folganom HCT dosiahla prídavné zníženie krvného tlaku numericky o -1,8/-1,0 mm Hg pri liečbe Folganom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg a štatisticky signifikantné prídavné zníženie krvného tlaku meraného v sede o -3,6/-2,8 mm Hg pri liečbe Folganom HCT 40 mg/10 mg/25 mg v porovnaní s duálnou kombináciou olmesartan-medoxomil 40 mg s amlodipínom 10 mg.

Liečba Folganom HCT 40 mg/10 mg/25 mg spôsobila štatisticky vyššie percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové zníženie krvného tlaku v porovnaní so skupinou liečenou dvojkombináciou 40 mg olmesartan-medoxomilu a 10 mg amlodipínu (41,3 % vs 24,2 %). Liečba Folganom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg mala za následok numericky vyššie percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové zníženie krvného tlaku v porovnaní s dvojkombináciou 40 mg olmesartan-medoxomilu s 10 mg amlodipínu (29,5 % vs 24,2 %). Antihypertenzný účinok Folganu HCT nebol závislý na veku a pohlaví pacientov a bol podobný u diabetikov a pacientov bez diabetu.

Ďalšie informácie:

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

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

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii 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 ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie olmesartan-medoxomilu, amlodipínu a hydrochlórtiazidu zdravým osobám nemá klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku ktorejkoľvek zložky.

Po perorálnom podaní Folganu HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu plazmatické koncentrácie olmesartanu približne o 1,5 – 3 hod, amlodipínu približne o 6 – 8 hod a hydrochlórtiazidu približne o 1,5 – 2 hod. Rýchlosť a rozsah absorpcie olmesartan-medoxomilu, amlodipínu a hydrochlórtiazidu zo Folganu HCT sú rovnaké ako pri podávaní rovnakých dávok liečiv v dvojjednotkovej fixnej kombinácii olmesartan-medoxomilu a amlodipínu spolu s hydrochlórtiazidom v jednodvojjednotkovej tablete alebo pri podávaní

dvojzložkovej fixnej kombinácie olmesartan-medoxomilu a hydrochlórtiazidu spolu s amlodipínom v jednozložkovej tablete. Potrava nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť Folganu HCT.

Olmesartan-medoxomil:

Absorpcia a distribúcia

Olmesartan-medoxomil je prodrug. Počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa pomocou esteráz v črevnej sliznici a v portálnej krvi rýchlo premieňa na farmakologicky aktívny metabolit olmesartan. V plazme alebo výlučkoch sa nedokázal intaktný olmesartan-medoxomil ani intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy je 25,6 %. Priemerná vrcholová plazmatická koncentrácia (C_{max}) olmesartanu sa dosiahne v priebehu dvoch hodín po perorálnom podaní olmesartan-medoxomilu a plazmatická koncentrácia olmesartanu sa zvyšuje približne lineárne so zvyšujúcimi sa jednotlivými perorálnymi dávkami až do dávky asi 80 mg.

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

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

Olmesartan sa silne viaže na plazmatický proteín (99,7 %), ale potenciál klinicky významných interakcií podmienených vytiesňovaním z väzby na proteín medzi olmesartanom a inými súbežne podávanými vysoko naviazanými aktívnymi látkami, ktoré sa pevne viažu na plazmatické proteíny, je nízky (čo sa potvrdilo aj chýbaním klinicky významných interakcií medzi olmesartan-medoxomilom a warfarínom). Väzba olmesartanu na krvné bunky je zanedbateľná. Priemerný distribučný objem po intravenóznom podaní je nízky (16 – 29 l).

Biotransformácia a eliminácia

Celkový plazmatický klírens olmesartanu bol typicky 1,3 l/h (CV 19 %) a bol relatívne pomalý oproti krvnému prietoku v pečeni (cca 90 l/h). Po podaní jednej perorálnej dávky ^{14}C - značeného olmesartan-medoxomilu sa močom vylúčilo 10 – 16 % podanej rádioaktívnej dávky (prevažná väčšina v priebehu 24 hodín po podaní) a zvyšok sa vylúčil stolicou. Zo systémovej biologickej dostupnosti 25,6 % sa dá predpokladať, že vstrebaný olmesartan sa vylúči obličkami (cca 40 %) aj hepatobiliárnym systémom (cca 60 %). Všetka zaznamenaná rádioaktivita bola identifikovaná ako olmesartan. Žiadny iný významný metabolit sa nezistil. Enterohepatálna recyklácia olmesartanu je minimálna. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, je jeho užívanie u pacientov s biliárnou obštrukciou kontraindikované (pozri časť 4.3).

Po viacnásobnom perorálnom podaní sa terminálny eliminačný polčas olmesartanu pohyboval od 10 do 15 hodín. Rovnovážny stav sa dosiahol po 2 – 5 dňoch podávania a po 14 dňoch opakovaného podávania sa nepozorovala žiadna ďalšia akumulácia. Renálny klírens bol približne 0,5 – 0,7 l/h a nezávisel od dávky.

Liekové interakcie:

Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľčové kyseliny:

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

Amlodipín:

Absorpcia a distribúcia:

Absorpcia amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. Absolútna biologická dostupnosť nezmeneného liečiva sa odhaduje na 64 % – 80 %. Vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu 6 –

12 hodín po podaní dávky. Distribučný objem je okolo 21 l/kg. Väzba na plazmatické proteíny *in vitro* je približne 97,5 %.

Biotransformácia a eliminácia:

Terminálny polčas eliminácie z plazmy sa pohybuje od 35 do 50 hodín a je konzistentný s dávkovaním jedenkrát denne. Amlodipín sa intenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity. Približne 60 % podanej dávky sa vylúči močom, z toho asi 10 % vo forme nezmeneného amlodipínu.

Hydrochlórtiazid:

Absorpcia a distribúcia:

Po perorálnom podaní kombinácie olmesartan-medoxomilu a hydrochlórtiazidu bol stredný čas vrcholovej plazmatickej koncentrácie hydrochlórtiazidu 1,5 – 2 hodiny po podaní dávky. Väzba hydrochlórtiazidu na plazmatické proteíny je 68 % a jeho distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformácia a eliminácia:

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

Farmakokinetika u špecifických populácií

Pediatrická populácia:

Európska lieková agentúra upustila od povinnosti predložiť výsledky štúdií so Folganom HCT pre všetky skupiny detskej populácie s esenciálnou hypertenziou.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac):

AUC (plocha pod krivkou) olmesartanu v rovnovážnom stave sa v porovnaní so skupinou mladších pacientov zvýšila o 35 % u starších ľudí (65 – 75 rokov), o 44 % u starších ľudí (≥ 75 rokov) s hypertenziou (pozri časť 4.2).

Môže to súvisieť s priemerným poklesom funkcie obličiek v tejto skupine pacientov. Odporúčaná dávka pre starších ľudí je však rovnaká, napriek tomu treba zachovať opatrnosť pri zvyšovaní dávky.

Po perorálnom podaní amlodipínu je čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií u starších ľudí podobný ako u mladých ľudí. U starších ľudí klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo má za následok zvýšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Zvýšenie AUC a eliminačného polčasu u pacientov so srdcovým zlyhaním zodpovedalo očakávaniam pre pacientov tejto vekovej skupiny v štúdiu (pozri časť 4.4).

Podľa obmedzených údajov je systémový klírens hydrochlórtiazidu znížený ako u zdravých starších osôb tak aj u starších ľudí s hypertenziou v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Porucha funkcie obličiek:

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

Farmakokinetika olmesartan-medoxomilu sa u pacientov podstupujúcich hemodialýzu neskúmala.

Amlodipín sa intenzívne metabolizuje na inaktívne metabolity. Desiat percent aktívnej látky sa vylučuje močom v nezmenenom stave. Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy obličiek. U týchto pacientov sa môžu podávať normálne dávky amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Polčas hydrochlórtiazidu je u pacientov s poruchou funkcie obličiek predĺžený.

Porucha funkcie pečene:

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky sú hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a o 65 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná časť olmesartanu po dvoch hodinách od podania dávky predstavuje 0,26 % u zdravých osôb, 0,34 % u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 0,41 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Po opakovanej dávke je priemerná AUC olmesartanu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene znovu približne o 65 % vyššia ako u zdravých kontrol. Priemerné hodnoty koncentrácie olmesartanu (C_{max}) sú u osôb s poruchou funkcie pečene podobné ako u zdravých osôb.

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

Veľmi limitované klinické dáta sú dostupné o podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene je klírens amlodipínu znížený a polčas je predĺžený, čím sa zvyšuje AUC o približne o 40 % – 60 % (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene nemá významný vplyv na farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kombinácia olmesartan-medoxomil/amlodipín/hydrochlórtiazid

Štúdiá toxicity opakovaných dávok na potkanoch ukázala, že podávanie kombinácie olmesartan-medoxomilu, amlodipínu a hydrochlórtiazidu nemalo vplyv na žiaden z predtým pozorovaných alebo existujúcich toxických účinkov, ale ani nevyvolalo nové toxické účinky, nepozorovali sa žiaden toxický synergický účinok.

Neuskutočnili sa žiadne ďalšie štúdie mutagenity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity pre Folgan HCT.

Olmesartan-medoxomil

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

Rovnako ako iné antagonisty AT_1 receptorov, aj olmesartan-medoxomil zvyšoval incidenciu chromozómových zlomov v bunkových kultúrach *in vitro*, ale nie *in vivo*. Celkové údaje z testovania komplexnej genotoxicity poukazujú, že je veľmi nepravdepodobné, že by pri klinickom použití mal olmesartan genotoxický účinok. Olmesartan-medoxomil nebol karcinogénny u potkanov ani u transgénnych myší.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch olmesartan-medoxomil neovplyvnil fertilitu a nezistil sa žiaden teratogénny účinok. Rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II, aj po expozícii olmesartan-medoxomilu sa znížilo prežívanie potomstva a došlo k dilatácii panvičky obličiek po expozícii samíc v neskorých štádiách gravidity a počas laktácie. U králikov nebol zaznamenaný žiaden fetotoxický efekt.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorenie pôrodu, predĺženie doby trvania pôrodu, zníženie prežívania narodených jedincov pri dávkach cca 50-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na základe mg/kg.

Poškodenie fertility

U zvierat exponovaných amlodipínu (samci 64 dní a samice 14 dní pred pripustením) v dávkach do 10 mg/kg/deň (8 násobok/na základe hmotnosti pacienta 50 kg/maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na základe 10 mg na mg/m²).

V ďalšej štúdii na potkanoch exponovaných amlodipínu po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s ľudskou dávkou na základe mg/kg bol zistený pokles folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, pokles hustoty spermií, zreých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši exponovaných amlodipínu denne po dobu dvoch rokov v dávke 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň sa neprejavili známky karcinogenity. Najvyššia dávka (u myši podobná a u potkanov dvojnásobok maximálnej odporúčanej klinickej dávky (pre pacienta s hmotnosťou 50 kg) 10 mg na báze mg/m²) bola blízko maximálnej tolerovanej dávky pre myši, nie však pre potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadny efekt lieku na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

Hydrochlórtiazid

Štúdie s hydrochlórtiazidom preukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých experimentálnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

predželatinovaný kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
bezvodý koloidný oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastenec
oxid titaničitý E171
žltý oxid železitý E172
červený oxid železitý (E172) (len 20/5/12,5; 40/10/12,5; 40/10/25 filmom obalené tablety)
čierny oxid železitý (E172) (len 20/5/12,5 filmom obalené tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Laminovaný polyamid/Al/polyvinylchlorid/Al blister.

Veľkosť balenia po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 a 10 x 30 filmom obalených tabliet v blistroch.
10 x 1, 50 x 1 a 500 x 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

30 ml HDPE fľaše s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom, vnútorným tesnením a silikagélom na vstrebávanie vlhkosti.

Balenie po 7 a 30 filmom obalených tabliet.

60 ml HDPE fľaše s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom, vnútorným tesnením a silikagélom a obsahujúce silikagél na vstrebávanie vlhkosti.

Balenie po 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Folgan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg: 58/0034/11-S

Folgan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg: 58/0035/11-S

Folgan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg: 58/0036/11-S

Folgan HCT 40 mg/5 mg/25 mg: 58/0037/11-S

Folgan HCT 40 mg/10 mg/25 mg: 58/0038/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. februára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025