

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sarten 10 mg potahované tablety  
Sarten 20 mg potahované tablety  
Sarten 40 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olmesartanum medoxomilum

Sarten 10 mg: 1 potahovaná tableta obsahuje 10 mg olmesartanum medoxomilum.  
Sarten 20 mg: 1 potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartanum medoxomilum.  
Sarten 40 mg: 1 potahovaná tableta obsahuje 40 mg olmesartanum medoxomilum.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Sarten 10 mg potahované tablety: 1 potahovaná tableta obsahuje 61,6 mg monohydrátu laktosy  
Sarten 20 mg potahované tablety: 1 potahovaná tableta obsahuje 123,2 mg monohydrátu laktosy  
Sarten 40 mg potahované tablety: 1 potahovaná tableta obsahuje 246,4 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Sarten 10 mg a Sarten 20 mg: bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem "C 13" resp. "C 14" na jedné straně

Sarten 40 mg: bílé, oválné potahované tablety s vyraženým nápisem "C 15" na jedné straně

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.  
Léčba hypertenze u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená počáteční dávka olmesartan-medoxomilu je 10 mg jednou denně. U pacientů, jejichž krevní tlak není po této dávce dostatečně upraven, může být dávka olmesartan-medoxomilu zvýšena na 20 mg jednou denně, což je optimální dávka. Pokud potřeba snížení krevního tlaku stále trvá, dávka olmesartan-medoxomilu může být zvýšena na maximální denní dávku 40 mg nebo léčba může být doplněna hydrochlorothiazidem.

Antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu se podstatně projeví v průběhu 2 týdnů po zahájení léčby a je maximální přibližně okolo 8. týdne po zahájení léčby. Toto je třeba brát v úvahu při zvažování úpravy dávkování u některých pacientů.

### *Starší pacienti (65 let nebo starší)*

U starších lidí není obvykle třeba upravovat dávkování (viz níže dávkování doporučené pro pacienty s poškozením ledvin). Pokud je třeba zvýšit dávku až na maximální dávku 40 mg denně, krevní tlak musí být pečlivě sledován.

### *Porucha funkce ledvin*

Maximální dávka pro pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 20–60 ml/min) je 20 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně, a to vzhledem k omezeným zkušenostem s vyššími dávkami v této skupině pacientů. Použití olmesartan-medoxomilu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) se nedoporučuje, protože zkušenosti s použitím u těchto pacientů jsou jen omezené (viz body 4.4, 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není třeba upravovat doporučené dávkování. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávka 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně a maximální dávka nesmí překročit 20 mg jednou denně. U pacientů s poruchou funkce jater užívajících již diuretika a/nebo jiná antihypertenziva se doporučuje pečlivé sledování krevního tlaku a funkcí ledvin. Zkušenosti s podáváním olmesartan-medoxomilu pacientům s těžkou poruchou funkce jater nejsou, a proto se podávání této skupině pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Olmesartan-medoxomil nesmí užívat pacienti s obstrukcí žlučových cest (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace*

Děti a dospívající ve věku od 6 do 18 let:

Doporučená počáteční dávka olmesartan-medoxomilu u dětí ve věku od 6 do 18 let je 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně. U dětí, jejichž krevní tlak není po této dávce dostatečně upraven, může být dávka olmesartan-medoxomilu zvýšena na 20 mg jednou denně. Pokud je potřebné další snížení krevního tlaku, u dětí s hmotností  $\geq 35$  kg může být dávka olmesartan-medoxomilu zvýšena až na 40 mg. U dětí s hmotností <35 kg, denní dávka nesmí přesáhnout 20 mg.

Ostatní pediatrické populace:

Bezpečnost a účinnost olmesartan-medoxomilu u dětí ve věku od 1 do 5 let nebyla zatím stanovena. V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale nelze určit žádná doporučení ohledně dávkování.

Z důvodu obav ohledně bezpečnosti a chybějících dat není olmesartan-medoxomil určen k použití u dětí ve věku do 1 roku.

### Způsob podání

Pro zlepšení compliance se doporučuje užívat přípravek Sarten každý den přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo nezávisle na něm, např. při snídani. Tablety se polykají a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Tablety se nesmí žvýkat.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Obstrukce žlučových cest (viz bod 5.2).

Současné užívání přípravku Sarten s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

**Intravaskulární volumová 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 olmesartan-medoxomilu 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 akutním selháním ledvin. Možnost vzniku obdobných reakcí nelze vyloučit ani u antagonistů receptorů pro angiotenzin II.

**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:**

Pokud olmesartan-medoxomil užívají pacienti s poruchou funkce ledvin, doporučuje se sledovat pravidelně hladiny draslíku v séru a hladinu kreatininu. Podávání olmesartan-medoxomilu se nedoporučuje pacientům se závažnou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) (viz body 4.4, 5.2). Zkušenosti s podáváním olmesartan-medoxomilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin nebo pacientům s terminálním stádiem poškození ledvin (tj. clearance kreatininu < 12 ml/min) nejsou.

**Porucha funkce jater:**

Zkušenosti s podáváním pacientům se závažnou poruchou funkce jater nejsou, a proto se podávání olmesartan-medoxomilu těmto pacientům nedoporučuje (dávkovací doporučení pro pacienty s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater viz bod 4.2).

**Hyperkalémie:**

Užívání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, by mohlo způsobit hyperkalémii.

Riziko, že by hyperkalémie mohla být fatální, je zvýšeno u starších lidí, u pacientů s renální insuficiencí a u pacientů s diabetem, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku a/nebo u pacientů s přidruženými obtížemi.

Před zvažováním současného užívání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron je třeba zvážit poměr mezi přínosem a rizikem a jiné alternativy léčby (viz také níže bod „Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)“).

Hlavními rizikovými faktory hyperkalémie, které je třeba vzít v úvahu, jsou:

- Diabetes, poškození ledvin, věk (nad 70 let).
- Kombinace s jedním nebo více jinými léčivými přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron a/nebo doplňky draslíku. Některé léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků by mohly vyvolat hyperkalémii: náhrady solí obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II, nesteroidní protizánětlivé léky (včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresní látky jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim.
- Přidružené obtíže, především dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. infekční onemocnění), rozklad buněk (např. akutní ischemie končetin, rhabdomyolýza, rozsáhlé trauma).

U ohrožených pacientů se doporučuje pečlivé sledování draslíku v séru (viz bod 4.5).

**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.

#### **Lithium:**

Stejně jako u jiných antagonistů receptorů pro angiotenzin II, současné užívání olmesartan-medoxomilu a lithia se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně; obstrukční hypertrofická kardiomyopatie:**

Stejně jako u jiných látek působících vazodilataci, zvláštní opatrnost je vhodná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### **Primární aldosteronismus:**

Pacienti s primárním aldosteronismem obecně neodpovídají na antihypertenziva působící inhibici systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto se používání olmesartan-medoxomilu u těchto pacientů nedoporučuje.

#### **Sprue-like enteropatie:**

Několik měsíců až let po zahájení léčby byl velmi vzácně u pacientů užívajících olmesartan 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 olmesartanem objeví takové příznaky, a není-li známa jiná zjevná etiologie, léčba olmesartanem má být ihned ukončena a nemá již být znovu zahajována. Pokud se průjem nezlepší v týdnu následujícím po vysazení léku, má být zvažena další konzultace se specialistou (např. gastroenterologem).

#### **Intestinální angioedém:**

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně olmesartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba olmesartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

#### **Etnické rozdíly:**

Stejně jako u všech ostatních antagonistů angiotenzinu II, antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu je poněkud nižší u černošské populace než u jiných pacientů. Je to pravděpodobně způsobeno vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu u černošských pacientů trpících hypertenzí.

#### **Těhotenství:**

Užívání antagonistů angiotenzinu II nesmí být zahajováno během těhotenství. Pokud není pokračování léčby antagonisty angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která jsou v těhotenství považována za bezpečná. Pokud pacientka otěhotní, léčba antagonisty angiotenzinu II musí být okamžitě ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

#### **Jiné:**

Stejně jako u jiných antihypertenziv, nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou cerebrovaskulární chorobou by mohl vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti s vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### **Vliv jiných léků na olmesartan-medoxomil:**

###### *Jiná antihypertenziva:*

Účinek olmesartan-medoxomilu na snížení krevního tlaku může být zvýšen současným užíváním jiných antihypertenziv.

###### *ACE inhibitory, blokátory receptoru 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).

###### *Doplňky draslíku a kalium šetřící diuretika:*

Na základě zkušeností s používáním jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, současné používání kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku, náhrad minerálů obsahujících draslík nebo jiných léků, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin), může vést ke zvýšení hladin draslíku v séru (viz bod 4.4). Současné používání se proto nedoporučuje.

###### *Nesteroidní antirevmatika (NSA):*

Nesteroidní antirevmatika (včetně kyseliny acetylsalicylové v dávkách > 3g/den a inhibitorů COX-2) a antagonisté receptorů pro angiotenzin II mohou působit synergicky snižováním glomerulární filtrace. Rizikem současného užívání NSA a antagonistů angiotenzinu II je výskyt akutního selhání ledvin. Z tohoto důvodu se doporučuje sledování funkcí ledvin na počátku léčby a pravidelná hydratace pacienta.

Kromě toho současné užívání může snižovat antihypertenzní působení antagonistů receptorů pro angiotenzin II, což může vést k částečné ztrátě jejich účinnosti.

###### *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. Mělo by být zváženo podávání olmesartan-medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam hydrochloridu. (viz bod 5.2).

###### *Jiné látky:*

Po léčbě antacidy (hydroxid hlinito-hořečnatý) bylo pozorováno mírné snížení biologické dostupnosti olmesartanu. Současné podávání warfarinu a digoxinu nemělo vliv na farmakokinetiku olmesartanu.

##### **Vliv olmesartan-medoxomilu na jiné léky:**

###### *Lithium:*

Při současném podávání lithia a ACE inhibitorů či antagonistů angiotenzinu II bylo pozorováno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Proto se současné používání olmesartan-medoxomilu a lithia nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné použití nutné, doporučuje se pečlivé sledování hladin lithia v séru.

###### *Jiné látky:*

Látky, které byly zkoumány ve specifických klinických studiích na zdravých dobrovolnících, byly warfarin, digoxin, antacida (hydroxid hlinito-hořečnatý), hydrochlorothiazid a pravastatin. Klinicky významné interakce nebyly pozorovány a zvláště olmesartan-medoxomil neměl významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu nebo farmakokinetiku digoxinu.

*In vitro* olmesartan nevykazuje klinicky významné inhibiční účinky na lidské enzymy cytochromu P450, tj. enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 a nemá žádné nebo jen minimální účinky na aktivitu cytochromu P450 potkanů. Proto nebyly provedeny *in vivo* studie interakcí se známými inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 a klinicky významné interakce mezi olmesartanem a léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 uvedenými výše se nepředpokládají.

#### **Pediatrická populace:**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Není známo, zda jsou interakce u dětí podobné jako u dospělých.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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).

Epidemiologická data týkající se rizika teratogenity po užívání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivá; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. *I když kontrolovaná epidemiologická data týkající se rizik při užívání antagonistů angiotenzinu II nejsou, 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, jejichž užívání v těhotenství je bezpečné. 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, retardace osifikace lebky) a na novorozence (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz také bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Jestliže byli antagonisté angiotenzinu II užíváni od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se kontrolní 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).

##### Kojení

Olmesartan se vylučuje do mléka samic potkanů, ale není známo, zda se vylučuje také do mateřského mléka u lidí. Protože nejsou k dispozici žádné informace o užívání přípravku Sarten v období kojení, užívání přípravku Sarten 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.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Sarten má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících antihypertenziva se může příležitostně vyskytnout malátnost nebo únava, které by mohly narušit schopnost reagovat.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Shrnutí bezpečnostního profilu:**

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě přípravkem Sarten jsou bolest hlavy (7,7 %), příznaky podobné chřipkovým (4,0 %) a závrať (3,7 %).

V placebem kontrolovaných studiích monoterapie byla pouze závrať jednoznačně spojena s léčbou (2,5% incidence u olmesartan-medoxomilu a 0,9% u placeba).

Ve srovnání s placebem byla incidence hypertriglyceridemie a zvýšení kreatinfosfokinázy poněkud vyšší u olmesartan-medoxomilu (2,0 % versus 1,1 %), resp. (1,3 % versus 0,7 %).

**Seznam nežádoucích účinků v tabulce:**

Nežádoucí účinky přípravku Sarten získané z klinických studií, studií bezpečnosti po uvedení na trh a spontánních hlášení jsou shrnuty v tabulce níže.

Následující terminologie se používají ke klasifikaci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Četnost</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Méně častý
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Méně častý
Poruchy metabolismu a výživy	Hypertriglyceridemie	Častý
	Hyperurikemie	Častý
	Hyperkalemie	Vzácný
Poruchy nervového systému	Závrať	Častý
	Bolest hlavy	Častý
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně častý
Srdeční poruchy	Angina pectoris	Méně častý
Cévní poruchy	Hypotenze	Vzácný
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchitida	Častý
	Faryngitida	Častý
	Kašel	Častý
	Rinitida	Častý
Gastrointestinální poruchy	Gastroenteritida	Častý
	Průjem	Častý
	Bolest břicha	Častý
	Nausea	Častý
	Dyspepsie	Častý
	Zvracení	Méně častý
	Intestinální angioedém	Vzácný
Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4)	Velmi vzácný	
Poruchy jater a žlučových cest	Autoimunitní hepatitida*	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Exantém	Méně častý
	Alergická dermatitida	Méně častý
	Kopřivka	Méně častý
	Vyrážka	Méně častý
	Svědění	Méně častý
Angioedém	Vzácný	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artritida	Častý
	Bolest zad	Častý
	Bolest kostí	Častý
	Myalgie	Méně častý
	Spasmus svalů	Vzácný
Poruchy ledvin a močových cest	Hematurie	Častý
	Infekce močových cest	Častý
	Akutní selhání ledvin	Vzácný
	Insuficience ledvin	Vzácný

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest	Častý
	Bolest na hrudi	Častý
	Periferní otok	Častý
	Příznaky podobné chřipkovým	Častý
	Únava	Častý
	Otok obličeje	Méně častý
	Astenie	Méně častý
	Nevolnost	Méně častý
	Letargie	Vzácný
Vyšetření	Zvýšení jaterních enzymů	Častý
	Zvýšení močoviny k krvi	Častý
	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	Častý
	Zvýšení kreatininu v krvi	Vzácný

\*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 blokátorů receptorů angiotenzinu II byly hlášeny jednotlivé případy rhabdomyolýzy.

#### Další informace pro vybrané populace

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost olmesartan-medoxomilu byla sledována u 361 dětí a dospívajících ve věku 1 – 17 let v průběhu 2 klinických studií. Ačkoli povaha a závažnost nežádoucích účinků je u dětí podobná jako u dospělých, četnost výskytu následujících nežádoucích účinků je u dětí vyšší;

- Epistaxe je u dětí častý nežádoucí účinek (tj.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), což u dospělých nebylo zjištěno.
- U dětí ve věku 6-17 let se ve skupině s vysokou dávkou olmesartan-medoxomilu v průběhu 3týdenní dvojité zaslepené studie téměř zdvojnásobila incidence závratí a bolestí hlavy.

Celkový bezpečnostní profil olmesartan-medoxomilu u pediatrických pacientů se významně neliší od bezpečnostního profilu u dospělých.

##### *Starší lidé (65 let a starší)*

U starších lidí je výskyt hypotenze mírně zvýšen, a to z vzácného výskytu na méně častý výskyt.

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Co se týče předávkování u lidí, k dispozici jsou jen omezené informace. Nejpravděpodobnějším následkem předávkování je hypotenze. Při předávkování musí být pacient pečlivě sledován; léčba by měla být symptomatická a podpůrná.

Informace o možném odstranění olmesartanu dialýzou nejsou k dispozici.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: antagonisté angiotenzinu II, ATC kód: C09CA08

#### Mechanismus účinku / Farmakodynamické účinky

Olmesartan-medoxomil je silným, po perorálním podání aktivním, selektivním antagonistou receptorů pro angiotenzin II (typ AT<sub>1</sub>). Předpokládá se, že blokuje všechny účinky angiotenzinu II zprostředkované AT<sub>1</sub> receptory, a to bez ohledu na zdroj a cestu syntézy angiotenzinu II. Výsledkem selektivního antagonismu receptorů pro angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) je zvýšení hladiny reninu v plasmě a koncentrací angiotenzinu I a II a mírné snížení koncentrace aldosteronu v plasmě.

Angiotenzin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou roli v patofyziologii hypertenze modifikované (AT<sub>1</sub>) receptory typu 1.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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 znovu objevení hypertenze po ukončení léčby.

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

Při kontinuální léčbě je maximálního snížení krevního tlaku dosaženo přibližně okolo 8. týdne po zahájení léčby, ačkoli podstatný antihypertenzní účinek je pozorován již po 2 týdnech léčby. Při současném užívání s hydrochlorothiazidem je snižování krevního tlaku aditivní a současné podávání je dobře snášeno.

Účinek olmesartanu na mortalitu a morbiditu není dosud znám.

Randomizovaná studie Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) studie na 4447 pacientech s diabetes mellitus typu 2, normoalbuminurií a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem zkoumala, zda léčba olmesartanem by mohla oddálit nástup mikroalbuminurie. Medián sledování byl 3,2 let a pacienti v této době užívali navíc k jiným antihypertenzivům, s výjimkou ACE inhibitorů nebo inhibitorů uvolňování angiotenzinu, buď olmesartan nebo placebo.

U primárního cílového parametru studie prokázala významné snížení rizika v době do nástupu mikroalbuminurie ve prospěch olmesartanu. Po úpravě kvůli rozdílům v krevním tlaku toto snížení rizika již nebylo statisticky významné. Mikroalbuminurie se rozvinula u 8,2% (178 z 2160) pacientů ve skupině s olmesartanem 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 a 94 pacientů (4,2%) užívajících placebo. Incidence mortality z kardiovaskulárních příčin byla vyšší u olmesartanu 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 mortalitě z nekardiovaskulárních příčin (11 pacientů (0,5%) versus 12 pacientů (0,5%)). Celková mortalita byla u olmesartanu 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 olmesartanu na renální a kardiovaskulární ukazatele u 577 randomizovaných japonských a čínských pacientů s diabetes mellitus 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 nebo placebo.

Primární kombinovaný cílový parametr (doba do prvního zdvojnásobení kreatininu v séru, konečné stádium onemocnění ledvin, úmrtí z jakékoli příčiny) byl pozorován u 116 pacientů ze skupiny užívajících olmesartan (41,1%) a 129 pacientů ze skupiny užívající placebo (45,4%) (HP 0,97 (95% CI 0,75 až 1,24);  $p=0,791$ ). Kombinovaný sekundární kardiovaskulární cílový parametr byl pozorován u 40 pacientů léčených olmesartanem (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 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%).

### Pediatrická populace

Antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu v případě pediatrické populace byl zkoumán v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii se 302 pacienty s hypertenzí ve věku 6 až 17 let. Sledovaná populace se skládala z kohorty 112 pacientů černé pleti a 190 pacientů různých ras, která zahrnovala 38 černošských pacientů. Etiologie hypertenze byla převážně esenciální hypertenze (87 % v černošské kohortě a 67 % ve smíšené kohortě). Pacienti s tělesnou hmotností 20 až < 35 kg byli randomizováni k užívání 2,5 mg (nízká dávka) nebo 20 mg (vysoká dávka) olmesartan-medoxomilu jednou denně a pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg byli randomizováni k užívání 5 mg (nízká dávka) nebo 40 mg (vysoká dávka) olmesartan-medoxomilu jednou denně. Olmesartan-medoxomil statisticky významně snižoval jak systolický, tak diastolický krevní tlak v dávkování upraveném podle tělesné hmotnosti. V nízkodávkovém režimu olmesartan-medoxomil statisticky významně snižoval systolický krevní tlak o 6,6 mmHg a ve vysokodávkovém o 11,9 mmHg oproti výchozím hodnotám. Tento účinek byl pozorován také v průběhu 2 týdenní randomizované fáze přerušení užívání přípravku, pomocí níž bylo prokázáno, že jak systolický, tak diastolický krevní tlak statisticky významně stoupl ve skupině užívající placebo ve srovnání se skupinou užívající olmesartan-medoxomil.

Léčba byla účinná u pediatrických pacientů s primární i sekundární hypertenzí. Stejně jako v populaci dospělých pacientů byl pokles krevního tlaku nižší u černošských pacientů.

Ve stejné studii byl 59 pacientům ve věku 1 až 5 let s tělesnou hmotností  $\geq 5$  kg podáván olmesartan-medoxomil v dávce 0,3 mg/kg jednou denně po dobu tří týdnů v nezaslepené fázi studie a následně byla v dvojitě zaslepené fázi provedena randomizace k užívání olmesartan-medoxomilu nebo placebo. Na konci druhého týdne přerušení užívání byl zjištěn průměrný pokles krevního tlaku celkově o 3/3 mmHg ve skupině užívající olmesartan-medoxomil; tento rozdíl v krevním tlaku nebyl statisticky signifikantní (95% CI -2 až 7/-1 až 7).

### 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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 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 diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, 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 je proléčivo. Ve střevní sliznici a v portální krvi je během absorpce z gastrointestinálního traktu rychle přeměňován esterázami na farmakologicky účinný metabolit olmesartan.

Intaktní olmesartan-medoxomil nebo intaktní boční řetězec medoxomilové složky byly detekovány v plasmě nebo exkrettech. 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 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 velmi 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 vysoce váží na plasmatické bílkoviny, je nízký (což bylo potvrzeno nepřítomností klinicky významných interakcí mezi olmesartanem a warfarinem). Vazba olmesartanu na krevní buňky je zanedbatelná. Průměrný distribuční objem po intravenózním podání je nízký (16–29 l).

### Biotransformace a eliminace

Celková plasmatická clearance 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  $^{14}\text{C}$ -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 hepato-biliární 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. Steady state 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.

## Farmakokinetika u vybraných populací

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika olmesartanu byla studována u pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku 1 až 16 let. Clearance olmesartanu byla po úpravě podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů podobná jako u dospělých pacientů.

V případě pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice.

### *Starší pacienti (65 let nebo starší)*

U starších lidí (65–75 let) trpících hypertenzí byla AUC ve steady state ve srovnání s mladšími věkovými skupinami zvýšena o cca 35% a u velmi starých lidí ( $\geq 75$  let) o cca 44 %. Toto zvýšení by mohlo být alespoň částečně spojeno se zhoršenými funkcemi ledvin u této skupiny pacientů.

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *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 u zdravých dobrovolníků, u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater byla 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. Olmesartan-medoxomil nebyl posuzován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4).

## **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**

Ve studiích chronické toxicity provedených na potkanech a psech vykazoval olmesartan-medoxomil obdobné účinky jako jiní antagonisté  $AT_1$  receptorů a ACE inhibitory: zvýšení močoviny v krvi (BUN) a kreatininu (v důsledku funkčních změn ledvin způsobených bloádou  $AT_1$  receptorů); snížení váhy srdce; snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit); histologické známky poškození ledvin (regenerační léze renálního epitelu, ztlustění bazální membrány, dilatace tubulů). Tyto nežádoucí účinky způsobené farmakologickým působením olmesartan-medoxomilu se vyskytly také v preklinických studiích provedených s jinými antagonisty  $AT_1$  receptorů a ACE inhibitory a mohou být omezeny současným perorálním podáváním chloridu sodného.

U obou živočišných druhů bylo pozorováno zvýšení aktivity plasmatického reninu a hypertrofie/hyperplazie juxtaglomerulárních buněk ledvin. Tyto změny, které patří mezi typické účinky ACE inhibitorů a antagonistů  $AT_1$  receptorů, by nemusely mít klinickou významnost.

Stejně jako u jiných antagonistů  $AT_1$  receptorů, bylo zjištěno, že olmesartan-medoxomil zvyšuje incidenci zlomů chromozomů v buněčných kulturách in vitro. V několika in vivo studiích provedených s olmesartan-medoxomilem ve velmi vysokých dávkách (až 2000 mg/kg) podávaných

perorálně nebyly pozorovány žádné významné účinky. Data z komplexní studie genotoxicity naznačují, že olmesartan velmi pravděpodobně nemá genotoxické účinky při klinickém používání. Olmesartan-medoxomil nebyl karcinogenní ani u potkanů (dvouletá studie) ani u myši, u kterých byl testován ve dvou studiích kancerogenity po dobu 6 měsíců s použitím transgenních modelů.

Ve studiích reprodukční toxicity provedených na potkanech neovlivňoval olmesartan-medoxomil plodnost a nebyly zaznamenány ani teratogenní účinky. Společně s jinými antagonisty angiotenzinu II, přežití potomků bylo po expozici olmesartan-medoxomilem sníženo a dilatace ledvinné pánvičky byla pozorována po expozici samic v pokročilé fázi březosti a při kojení. Společně s jinými antihypertenzivy, olmesartan-medoxomil byl více toxický pro březí samice králíků než pro březí samice potkanů, avšak známky fetotoxicity nebyly pozorovány.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Mikrokryсталická celulóza, monohydrát laktosy, hyprolósa, částečně substituovaná hyprolósa, magnesium-stearát

*Potah tablety:*

Oxid titaničitý, mastek, hypromelosa 2910

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Laminovaný polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium blistr

Balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 nebo 10x28 potahovaných tabletách.

Balení s jednodávkovými blistry po 10, 50 nebo 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.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

1611 Luxembourg

Lucembursko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Sarten 10 mg potahované tablety: 58/074/05-C

Sarten 20 mg potahované tablety: 58/075/05-C

Sarten 40 mg potahované tablety: 58/076/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 3. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 1. 2025