

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sarten Plus H 20 mg/12,5 mg potahované tablety

Sarten Plus H 20 mg/25 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sarten Plus H 20 mg/12,5 mg potahované tablety:

1 potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartanum medoxomilum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum

Sarten Plus H 20 mg/25 mg potahované tablety:

1 potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartanum medoxomilum a 25 mg hydrochlorothiazidum

#### Pomocné látky se známým účinkem

Sarten Plus H 20 mg/12,5 mg potahované tablety:

1 potahovaná tableta obsahuje 110,7 mg monohydrátu laktosy.

Sarten Plus H 20 mg/25 mg potahované tablety:

1 potahovaná tableta obsahuje 98,2 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

#### Popis přípravku:

Sarten Plus H 20 mg/12,5 mg potahované tablety: červenožluté, kulaté potahované tablety o velikosti 8,5 mm s vyraženým "C22" na jedné straně

Sarten Plus H 20 mg/25 mg potahované tablety: narůžovělé, kulaté potahované tablety o velikosti 8,5 mm s vyraženým "C24" na jedné straně

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze

Sarten Plus H, fixní kombinace, je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií olmesartan-medoxomilem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Sarten Plus H není určen pro zahajování léčby, ale pro pacienty, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií 20 mg olmesartan-medoxomilu. Sarten Plus H se užívá jednou denně, při jídle nebo nezávisle na jídle.

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

Olmesartan-medoxomil 20 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven při optimální monoterapii olmesartan medoxomilem 20 mg.

Olmesartan-medoxomil 20 mg/hydrochlorothiazid 25 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven olmesartan-medoxomilem 20 mg/hydrochlorothiazidem 12,5 g.

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

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

### *Porucha funkce ledvin*

Pokud se Sarten Plus H podává pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 60 ml/min), doporučuje se pravidelné sledování funkcí ledvin (viz bod 4.4). Sarten Plus H je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

### *Porucha funkce jater*

Přípravek Sarten Plus H je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje úvodní dávka 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně a maximální dávka nesmí překročit 20 mg jednou denně. U pacientů s poruchou funkce jater užívajících diuretika a/nebo léky proti hypertenzi se doporučuje důkladné sledování krevního tlaku a funkce ledvin. S užíváním olmesartan-medoxomilu pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti.

Přípravek Sarten Plus H se nesmí používat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2), cholestázou a obstrukcí žlučových cest (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Sarten Plus H u dětí a mladistvých do 18 let nebyly zjišťovány. Nejsou dostupná žádná data.

### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 či na látku odvozené od sulfonamidů (protože léčivá látka hydrochlorothiazid je odvozená od sulfonamidů).

Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie, hyponatremie a symptomatická hyperurikemie.

Závažná porucha funkce jater, cholestáza a obstrukční poruchy žlučových cest.

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

Současné užívání přípravku Sarten Plus H 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 přípravku Sarten Plus H 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 artérie), bývá léčba léky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, azotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin.

**Renovaskulární hypertenze:**

Pacienti s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou artérie 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:**

Sarten Plus H nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq$  30 ml/min, < 60 ml/min) není nutná úprava dávky. U těchto pacientů se však Sarten Plus H musí podávat s opatrností a doporučuje se pravidelné sledování hladin draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. U pacientů s poruchou funkce ledvin se může v souvislosti s thiazidovými diuretiky vyskytnout azotémie. Pokud je patrné pokračující poškození ledvin, je třeba pečlivě přehodnotit léčbu a zvážit vysazení diuretik. Zkušenosti s podáváním přípravku Sarten Plus H pacientům po nedávné transplantaci ledvin nejsou.

**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.

**Porucha funkce jater:**

V současné době nejsou žádné zkušenosti s podáváním olmesartan-medoxomilu pacientům se závažnou poruchou funkce jater. Navíc mírné změny rovnováhy tekutin a elektrolytů během léčby thiazidovými diuretiky mohou rychle přivodit jaterní kóma u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je proto zapotřebí opatrnost (viz bod 4.2). Používání přípravku Sarten Plus H u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, cholestázou a biliární obstrukcí je kontraindikováno (viz bod 4.3, 5.2).

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

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

**Primární hyperaldosteronismus:**

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně neodpovídají na antihypertenziva působící inhibicí systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto se používání přípravku Sarten Plus H u těchto pacientů nedoporučuje.

**Metabolické a endokrinní účinky:**

Léčba thiazidovými diuretiky může zhoršit glukózovou toleranci. U pacientů s diabetem může být potřebná úprava dávek inzulínu nebo perorálních antidiabetik (viz bod 4.5). Během léčby thiazidovými diuretiky může dojít k manifestaci latentního diabetu mellitu.

Zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů patří ke známým nežádoucím účinkům při léčbě thiazidovými diuretiky. U některých pacientů léčených thiazidovými diuretiky může vzniknout hyperurikemie nebo klinicky zřejmá dna.

**Elektrolytová nerovnováha:**

Stejně jako u jiných pacientů léčených diuretiky, je nutné v přiměřených intervalech pravidelně kontrolovat hladiny elektrolytů v séru.

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

Riziko hypokalemie je nejvyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s rychlou diurézou, u pacientů s nepřiměřeným perorálním příjmem elektrolytů a u pacientů užívajících současně kortikoidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5). Naopak, vzhledem k antagonismu olmesartan-medoxomilu, komponenty přípravku Sarten Plus H, na receptorech pro angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) se může vyskytnout hyperkalemie, a to zejména pokud je přítomno poškození ledvin, a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřené sledování hladin draslíku v séru. Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy s obsahem draslíku nebo náhrady solí s obsahem draslíku a jiné léčivé přípravky, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin), je nutno podávat spolu s přípravkem Sarten Plus H s opatrností (viz bod 4.5).

Důkazy o tom, že olmesartan-medoxomil by mohl snížit nebo zabránit hyponatremii vyvolanou diuretiky, nejsou. Deficit chloridů je obecně mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidová diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat intermitentní lehké zvýšení vápníku v séru, přičemž známé poruchy metabolismu vápníku chybí. Hyperkalcemie může představovat průkaz dosud skryté hyperparathyreózy. Před provedením vyšetření funkce příštítných tělísek je nutné vysadit léčbu thiazidovými diuretiky.

Bylo prokázáno, že thiazidová diuretika zvyšují vylučování hořčiku močí, což může mít za následek hypomagnesemii.

Za horkého počasí by se mohla u edematických pacientů objevit diluční hyponatremie.

#### **Lithium:**

Stejně jako u jiných přípravků obsahujících antagonisty receptorů pro angiotenzin II a thiazidová diuretika v kombinaci se současnou užitím přípravku Sarten Plus H a lithia nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### **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 zvážena 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.

#### **Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem:**

Hydrochlorothiazid, patřící do skupiny sulfonamidů, může způsobovat idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Symptomy zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

### **Nemelanomové kožní nádory**

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

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

### **Akutní respirační toxicita**

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

### **Etnické rozdíly:**

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

### **Antidopingové testy:**

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může zapříčinit pozitivní výsledek analytického antidopingového testu.

### **Těhotenství:**

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II se nesmí podávat v těhotenství. Pokud není pokračování léčby antagonisty receptorů pro angiotenzin II považováno za nezbytné, pacientky, které chtějí otěhotnět, by měly být převedeny na alternativní antihypertenziva, u nichž je prokázána bezpečnost při užívání v těhotenství. Pokud je těhotenství zjištěno během léčby, musí být léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

### **Jiné:**

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

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se mohou vyskytnout u pacientů s anamnézou alergie nebo astma bronchiale, nebo bez této anamnézy. Mnohem pravděpodobnější jsou však tyto reakce u pacientů s touto anamnézou.

Při používání thiazidových diuretik byly hlášeny případy exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematosus.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, deficitem Lapp-laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

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

## **Potenciální interakce související s olmesartan-medoxomilem i hydrochlorothiazidem:**

### ***Současné užívání se nedoporučuje***

#### *Lithium:*

Při současném podávání lithia a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, a vzácně antagonistů receptorů pro angiotenzin II, bylo pozorováno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Kromě toho thiazidová diuretika snižují renální clearance lithia a následně může být zvýšeno riziko toxicity lithia. Proto se nedoporučuje současné užívání přípravku Sarten Plus H a lithia (viz bod 4.4). Pokud je současné použití nutné, doporučuje se pečlivé sledování hladin lithia v séru.

### ***Současné užívání vyžaduje opatrnost***

#### *Baklofen:*

Může dojít k zesílení antihypertenzního účinku.

#### *Nesteroidní antirevmatika:*

Nesteroidní antirevmatika (tj. acetylsalicylová kyselina > 3 g/den, COX-2 inhibitory a neselektivní NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antagonistů receptorů pro angiotenzin II. U některých pacientů s narušenou funkcí ledvin (např. dehydrovaných pacientů nebo starších lidí s oslabenou funkcí ledvin) může současné podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a léčiv inhibujících cyklooxygenázu vyústit v další zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto taková kombinace musí být podávána s opatrností, zvláště u starších lidí. Pacienti musí být dostatečně hydratováni a uvážit je třeba i sledování renálních funkcí po zahájení souběžné terapie i následné periodické sledování.

### ***Současné užívání je třeba uvážit***

#### *Amifostin:*

Může dojít k zesílení antihypertenzního účinku.

#### *Jiná antihypertenziva:*

Antihypertenzní účinek přípravku Sarten Plus H může být při současném užívání jiných antihypertenziv zvýšen.

#### *Alkohol, barbituráty, narkotika a antidepresiva:*

Může dojít k zesílení ortostatické hypotenze.

## **Potenciální interakce související s olmesartan-medoxomilem:**

### ***Současné užívání se nedoporučuje***

#### *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).

#### *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku:*

Na základě zkušeností s používáním jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin, souběžné užívání kalium šetřících diuretik, doplňků stravy s draslíkem, náhrad solí s obsahem draslíku nebo jiných léků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin, ACE inhibitory), může vést k vzestupu hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4). Jestliže se musí spolu s přípravkem Sarten Plus H předepsat léky, které ovlivňují hladinu draslíku, doporučuje se následně sledovat hladinu draslíku v séru.

#### *Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin:*

Současné užívání sekvestrantu žlučových kyselin kolesevelam hydrochloridu snižuje systémovou dostupnost a maximální koncentraci olmesartanu v plasmě a snižuje t<sub>1/2</sub>. Podávání olmesartan

medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam hydrochloridu snižuje interakci léčiv. Mělo by být zvaženo podávání olmesartan medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam hydrochloridu. (viz bod 5.2).

#### ***Další informace***

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

Olmesartan-medoxomil nemá významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu nebo farmakokinetiku digoxinu.

Současné podávání olmesartan-medoxomilu s pravastatinem nemělo u zdravých dobrovolníků klinicky významný vliv na farmakokinetiku ani jedné z těchto látek.

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

#### **Potenciální interakce související s hydrochlorothiazidem:**

##### ***Současné užívání se nedoporučuje***

##### *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku:*

Účinek hydrochlorothiazidu vedoucí ke kaliové depleci (viz bod 4.4) může být potencován souběžným podáváním dalších léčivých přípravků působících ztráty draslíku a hypokalemii (např. další kaliuretická diuretika, laxativa, kortikoidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G nebo deriváty salicylové kyseliny). Současné užívání se proto nedoporučuje.

##### ***Současné užívání vyžaduje opatrnost***

##### *Soli vápníku:*

Thiazidová diuretika mohou zvyšovat hladinu vápníku v séru vzhledem k jeho sníženému vylučování. Pokud je třeba předepsat doplňky vápníku, je nutné sledovat hladinu vápníku v séru a podle toho upravit dávkování vápníku.

##### *Cholestyraminové a kolestipolové pryskyřice:*

Absorpce hydrochlorothiazidu je v přítomnosti pryskyřic měnících anionty zhoršena.

##### *Kardiogenní glykosidy*

Thiazidovými diuretiky indukovaná hypokalemie nebo hypomagnesemie mohou napomoci rozvoji digitálistových srdečních arytmií.

##### *Léčivé přípravky, jejichž účinnost je ovlivněna změnami draslíku v séru:*

Pravidelné sledování hladiny draslíku v séru a EKG se doporučuje v případech, kdy se Sartan Plus H podává s léky, jejichž účinnost je ovlivněna změnou hladiny draslíku v séru (např. kardiogenní glykosidy a antiarytmika) a s léky, které mohou vyvolat poruchy rytmu typu torsades de pointes (komorová tachykardie) (některá antiarytmika), protože hypokalemie je predisponující faktor ke vzniku torsades de pointes (komorové tachykardie):

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

*Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin):*

Účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem zesílen.

*Anticholinergika (např. atropin, biperiden):*

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

*Antidiabetika (perorální antidiabetika a inzulin):*

Léčba thiazidovými diuretiky může ovlivnit glukózovou toleranci. Může být proto zapotřebí provést úpravu dávky antidiabetika (viz bod 4.4).

*Metformin:*

Metformin musí být používán s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy vyvolané možným selháním funkce ledvin po hydrochlorothiazidu.

*Beta-blokátory a diazoxid:*

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidovými diuretiky zvýšen.

*Presorické aminy (např. noradrenalin):*

Účinek presorických aminů může být snížen.

*Léčivé přípravky používané v léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a alopurinol):*

Protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru, může být nutná úprava dávky urikosurik. Potřebné může být zvýšení dávek probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Souběžné podávání thiazidových diuretik může zvýšit výskyt reakcí z přecitlivělosti na alopurinol.

*Amantadin:*

Thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků vyvolaných amantadinem.

*Cytotoxické léky (např. cyklofosfamid, methotrexát):*

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

*Salicyláty:*

Při podávání vysokých dávek salicylátů může hydrochlorothiazid zvyšovat toxický účinek salicylátů na centrální nervový systém.

*Methyldopa:*

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

*Cyklosporin:*

Současné užívání cyklosporinu může zvyšovat riziko hyperurikemie a komplikací dny.

*Tetracykliny:*

Současné podávání tetracyklinů a thiazidových diuretik zvyšuje riziko vzestupu močoviny, indukovaného tetracykliny. Tato interakce se pravděpodobně nevztahuje na doxycyklin.

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

Těhotenství (viz bod 4.3):

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek této kombinace na těhotenství se nedoporučuje použití přípravku Sarten Plus H během prvního trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání přípravku Sarten Plus H je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 4.4).

#### *Olmesartan-medoxomil:*

Užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje týkající se rizika teratogenity po užívání ACE inhibitorů v prvním trimestru těhotenství nebyly průkazné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Protože epidemiologické údaje z kontrolovaných studií týkajících se rizik užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II chybí, mohla by se vyskytovat podobná rizika v celé této skupině léků. Pokud není pokračování léčby blokátory angiotenzinu považováno za nezbytné, pacientky, které chtějí otěhotnět, musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, u nichž byla prokázána bezpečnost při užívání v těhotenství. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby, musí být léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je prokázáno, že užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II ve druhém a třetím trimestru těhotenství indukuje u lidí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3, Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Pokud došlo k expozici antagonistům receptorů pro angiotenzin II ve druhém trimestru či později, doporučuje se ultrazvukové vyšetření lebky a funkce ledvin.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptorů pro angiotenzin II, musí být pečlivě sledováni pro možný výskyt hypotenze (viz také body 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid:*

Zkušenosti s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zejména během prvního trimestru jsou omezené. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid prochází přes placentu. Na základě farmakologických mechanismů účinku může hydrochlorothiazid při užívání ve druhém a třetím trimestru snížit fetoplacentární perfuzi a vyvolat nežádoucí účinky u plodu nebo novorozenců, jako např. ikterus, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid nesmí být podáván k léčbě těhotenských otoků, těhotenské hypertenze nebo preeklampsie z důvodu rizika snížení objemu plazmy a placentární hypoperfuze, bez prospěšných účinků na průběh zmíněných onemocnění. Hydrochlorothiazid by neměl být podáván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácně se vyskytujících situací, kdy jiná léčba není možná.

#### Kojení

#### *Olmesartan-medoxomil:*

Protože k užívání přípravku Sarten Plus H během kojení neexistují žádné údaje, Sarten Plus H se nedoporučuje a měla by se dát přednost jiným přípravkům se známějším bezpečnostním profilem, zejména je-li kojen novorozenec nebo předčasně narozené dítě.

#### *Hydrochlorothiazid:*

Hydrochlorothiazid přechází v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy, které ve vysokých dávkách způsobují intenzivní diurézu, mohou potlačovat tvorbu mléka. Proto se užívání přípravku Sarten Plus H během kojení nedoporučuje. Pokud již je Sarten Plus H během kojení užíván, je třeba užívat co nejnižší dávky.

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

Sarten Plus H má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících antihypertenziva se mohou občas objevit závratě nebo únava, které mohou oslabit reakční schopnosti.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi během léčby přípravkem Sarten Plus H jsou bolest hlavy (2,9 %), závrať (1,9 %) a únava (1,0 %).

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

V klinických studiích, kterých se zúčastnilo 1155 pacientů léčených kombinací olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid v dávkách 20 mg/12,5 mg nebo 20 mg/25 mg a 466 pacientů léčených placebem po dobu až 21 měsíců, byla celková frekvence nežádoucích reakcí kombinace olmesartan-medoxomil/hydrochlorothiazid obdobná jako u placeba. Odstoupení z léčby pro nežádoucí reakce bylo rovněž podobné u skupiny léčené olmesartan-medoxomilem/hydrochlorothiazidem 20 mg/12,5 mg – 20 mg/25 mg (2 %) a placebem (3 %). Frekvence nežádoucích reakcí při léčbě olmesartan medoxomilem/ hydrochlorothiazidem v porovnání s placebem byla zřejmě nezávislá na věku (< 65 let oproti ≥ 65 let), pohlaví a rase, i když frekvence malátnosti byla poněkud vyšší u pacientů starších 75 let.

Navíc byla bezpečnost přípravku Sarten Plus H v kombinaci vysokých dávek hodnocena v rámci klinických studií zahrnujících 3709 pacientů, kterým byl podáván olmesartan-medoxomil v kombinaci s hydrochlorothiazidem v dávkách 40 mg/12,5 mg a 40 mg/25 mg.

Nežádoucí reakce přípravku Sarten Plus H zjištěné z klinických studií, peregistračních studií bezpečnosti a spontánního hlášení, stejně jako nežádoucí reakce zjištěné na základě známého bezpečnostního profilu jednotlivých složek přípravku, kterými jsou olmesartan medoxomil a hydrochlorothiazid, jsou shrnuty v tabulce uvedené níže.

Ke klasifikaci výskytu nežádoucích reakcí byla použita následující terminologie: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí reakce	Frekvence		
		Sarten Plus H	Olmesartan	HCTZ
Infekce a infestace	Sialoadenitida			Vzácné
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)			Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Aplastická anémie			Vzácné
	Útlum kostní dřeně			Vzácné
	Hemolytická anémie			Vzácné
	Leukopenie			Vzácné
	Neutropenie/ Agranulocytóza			Vzácné

	Trombocytopenie		Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické reakce		Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie			Méně časté
	Glykosurie			Časté
	Hyperkalcémie			Časté
	Hypercholesterolémie	Méně časté		Velmi časté
	Hyperglykémie			Časté
	Hyperkalémie		Vzácné	
	Hypertriglyceridémie	Méně časté	Časté	Velmi časté
	Hyperurikémie	Méně časté	Časté	Velmi časté
	Hypochlorémie			Časté
	Hypochloremická alkalóza			Velmi vzácné
	Hypokalémie			Časté
	Hypomagnesémie			Časté
	Hyponatrémie			Časté
	Hyperamylasémie			Časté
Psychiatrické poruchy	Apatie			Vzácné
	Deprese			Vzácné
	Neklid			Vzácné
	Poruchy spánku			Vzácné
Poruchy nervového systému	Stavy zmatenosti			Časté
	Křeče			Vzácné
	Poruchy vědomí (např. ztráta vědomí)	Vzácné		
	Závrať/malátnost	Časté	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté	Vzácné
	Ztráta chuti k jídlu			Méně časté
	Parestézie			Vzácné
	Posturální závrať	Méně časté		
	Ospalost	Méně časté		
	Synkopa	Méně časté		
Poruchy oka	Snížená tvorba slz			Vzácné
	Přechodně rozmazané vidění			Vzácné
	Zhoršení již existující myopie			Méně časté
	Akutní myopatie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem			Není známo
	Choroidální efuze			Není známo
	Xantopsie			Vzácné

Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně časté	Méně časté	Vzácné
Srdeční poruchy	Angina pectoris		Méně časté	
	Srdeční arytmie			Vzácné
	Palpitace	Méně časté		
Cévní poruchy	Embolie			Vzácné
	Hypotenze	Méně časté	Vzácné	
	Nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)			Vzácné
	Ortostatická hypotenze	Méně časté		Méně časté
	Trombóza			Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchitida		Časté	
	Kašel	Méně časté	Časté	
	Dyspnoe			Vzácné
	Intersticiální pneumonie			Vzácné
	Faryngitida		Časté	
	Plicní edém			Vzácné
	Dechová tíseň			Méně časté
	Rinitida		Časté	
	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)			Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Méně časté	Časté	Časté
	Zácpa			Časté
	Průjem	Méně časté	Časté	Časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté	
	Podráždění žaludku			Časté
	Gastroenteritida		Časté	
	Plynatost			Časté
	Nausea	Méně časté	Časté	Časté
	Pankreatitida			Vzácné
	Paralytický ileus			Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	Časté
	Intestinální angioedém		Vzácné	
	Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4)		Velmi vzácné	
	Poruchy jater a žlučových cest	Akutní cholecystitida		
Žloutenka (intrahepatální cholestatický ikterus)				Vzácné
Autoimunitní hepatitida*			Není známo	
Poruchy kůže a	Alergická dermatitida		Méně časté	

podkožní tkáň	Anafylaktické kožní reakce			Vzácné
	Angioneurotický edém	Vzácné	Vzácné	
	Kožní reakce podobné lupus erythematoses			Vzácné
	Ekzém	Méně časté		
	Erytém			Méně časté
	Exantém		Méně časté	
	Fotosensitivní reakce			Méně časté
	Pruritus		Méně časté	Méně časté
	Purpura			Méně časté
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Reaktivace kožního lupus erythematoses			Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza			Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Méně časté	Méně časté	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Arthralgie	Méně časté		
	Artritida		Časté	
	Bolest zad	Méně časté	Časté	
	Svalové křeče	Méně časté	Vzácné	
	Svalová slabost			Vzácné
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	
	Bolest končetin	Méně časté		
	Peréza			Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Bolest kostí		Časté	
	Akutní ledvinové selhání	Vzácné	Vzácné	
	Hematurie	Méně časté	Časté	
	Intersticiální nefritida			Vzácné
	Ledvinová nedostatečnost		Vzácné	
	Ledvinová dysfunkce			Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Infekce močových cest		Časté	
Erekttilní dysfunkce	Méně časté		Méně časté	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Asténie	Časté	Méně časté	
	Bolest na hrudi	Časté	Časté	
	Otok obličeje		Méně časté	
	Únava	Časté	Časté	
	Horečka			Vzácné
	Příznaky podobné chřipce		Časté	
	Letargie		Vzácné	
Nevolnost	Vzácné	Méně časté		

	Bolest		Časté	
	Periferní edém	Časté	Časté	
	Slabost	Méně časté		
Vyšetření	Zvýšená alanin-aminotransferáza	Méně časté		
	Zvýšená aspartát-aminotransferáza	Méně časté		
	Zvýšený vápník v krvi	Méně časté		
	Zvýšený kreatinin v krvi	Méně časté	Vzácné	Časté
	Zvýšená kreatinin-fosfokináza v krvi		Časté	
	Zvýšená glukóza v krvi	Méně časté		
	Snížení hematokritu v krvi	Vzácné		
	Snížení hemoglobinu v krvi	Vzácné		
	Zvýšená hodnota tuků v krvi	Méně časté		
	Snížený draslík v krvi	Méně časté		
	Zvýšený draslík v krvi	Méně časté		
	Zvýšená močovina v krvi	Méně časté	Časté	Časté
	Zvýšený močovinový dusík v krvi	Vzácné		
	Zvýšení kyseliny močové v krvi	Vzácné		
	Zvýšená gama-glutamyltransferáza	Méně časté		
	Zvýšení jaterních enzymů		Časté	

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

V souvislosti s užíváním blokátorů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny ojedinělé případy rhabdomyolýzy.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

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

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

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

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

ATC skupina: antagonisté angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA08

#### Mechanismus účinku/Farmakodynamický účinek

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

Dávkování přípravku Sarten Plus H jednou denně vede k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku po celých 24 hodin.

Olmesartan-medoxomil je perorálně aktivním, selektivním antagonistou receptorů pro angiotenzin II (typ AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou roli v patofyziologii hypertenze. Účinky angiotenzinu II spočívají ve vasokonstrikci, stimulaci syntézy a uvolňování aldosteronu, stimulaci srdce a reabsorpci sodíku v ledvinách. Olmesartan blokuje vasokonstrikční účinky angiotenzinu II a účinky angiotenzinu II na sekreci aldosteronu, a to blokadou jeho vazby na AT<sub>1</sub> receptor ve tkáních, jako jsou hladká svalovina cév a nadledviny. Účinek olmesartanu je nezávislý na zdroji anebo cestě syntézy angiotenzinu II. Výsledkem selektivního antagonismu receptorů pro angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) je zvýšení hladiny reninu v plasmě a koncentrací angiotenzinu I a II a mírné snížení koncentrace aldosteronu v plasmě.

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

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

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

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

Randomizovaná studie Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) 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 mortality 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%).

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

Kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu vede k aditivnímu snížení krevního tlaku, které obecně vzrůstá s dávkou každé složky. V sdružených placebem kontrolovaných studiích vedlo podávání kombinace olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu 20 mg/12,5 mg a 20 mg/25 mg k průměrnému snížení systolického/diastolického krevního tlaku v době nejmenšího účinku (trough) o 12/7 mmHg, resp. 16/9 mmHg oproti účinku placeba. Věk a pohlaví neměly na odpověď na léčbu kombinací olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu klinicky významný vliv.

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

hodnotou při monoterapii při měření TK standardním způsobem činilo 11/10mmHg, resp. 16/11 mmHg.

Účinnost kombinované léčby olmesartan-medoxomilem/hydrochlorothiazidem přetrvávala i při dlouhodobé léčbě (jeden rok). Vysazení léčby olmesartan-medoxomilem spolu s hydrochlorothiazidem nebo olmesartanu samotného nevedlo k rebound fenoménu hypertenze.

Vlivy fixní kombinace olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

#### 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.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce a distribuce

#### *Olmesartan-medoxomil*

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

Intaktní olmesartan-medoxomil ani intaktní postranní řetězec medoxomilové části nebyly 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 léčivými látkami, které se také vysoce váží na plasmatické bílkoviny, je nízký (což bylo potvrzeno nepřítomností klinicky významných interakcí mezi olmesartan-medoxomilem a warfarinem). Vazba olmesartanu na krevní buňky je zanedbatelná. Průměrný distribuční objem po intravenózním podání je nízký (16-29 l).

#### *Hydrochlorothiazid*

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

#### Biotransformace a eliminace

##### *Olmesartan-medoxomil*

Celková plasmatická clearance olmesartanu byla 1,3 l/h (CV, 19%) a byla relativně pomalá ve srovnání s průtokem krve játry (cca 90 l/h). Po jednorázovém perorálním podání  $^{14}\text{C}$ -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. Během 14 dnů opakovaného podávání byl steady state dosažen po několika prvních dávkách a další akumulace nebyla patrná. Renální clearance byla přibližně 0,5-0,7 l/h a byla nezávislá na dávce.

#### *Hydrochlorothiazid*

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

#### **Sarten Plus H**

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

#### Farmakokinetika u vybraných populací

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

U starších lidí (65-75 let) trpících hypertenzí byla AUC olmesartanu ve steady state ve srovnání s mladšími věkovými skupinami zvýšena o cca 35% a u velmi starých lidí ( $\geq 75$  let) o cca 44 % (viz bod 4.2).

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

### *Porucha funkce ledvin*

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

Poločas hydrochlorothiazidu je u pacientů s poruchou funkce ledvin prodloužen.

### *Porucha funkce jater*

Po jednorázovém perorálním podání byly hodnoty AUC olmesartanu o 6%, resp. 65% vyšší při mírné, resp. středně závažné poruše funkce jater než u odpovídajících zdravých dobrovolníků. Nevázaná frakce olmesartanu ve 2 hodině po podání 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 u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater byla průměrná hodnota AUC olmesartanu znovu přibližně o 65 % vyšší než u odpovídajících zdravých dobrovolníků. Hodnoty  $C_{\max}$  olmesartanu u jedinců s poruchou funkce jater byly podobné jako u zdravých osob. Olmesartan-medoxomil nebyl posuzován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2, 4.4).

Porucha funkce jater nijak významně neovlivňuje farmakokinetiku hydrochlorothiazidu.

## **Lékové interakce**

### *Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

Karcinogenní potenciál kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu nebyl studován.

Ve studiích provedených na myších a potkanech nebyla prokázána teratogenita kombinace olmesartan-medoxomilu/hydrochlorothiazidu. Jak se předpokládalo u této skupiny léčiv, fetální toxicita byla pozorována u potkanů, což bylo zjevné z významného poklesu tělesné váhy plodů, pokud byly vystavené působení kombinace olmesartan-medoxomilu a hydrochlorothiazidu během gestace (viz bod 4.3 a 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Mikrokryсталická celulósa, monohydrát laktósy, částečně substituovaná hyprolósa, hyprolósa, magnésium-stearát

*Potah tablety:*

Mastek, hypromelósa, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Laminovaný polyamid/Al/PVC //Al blistr, krabička

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

Balení s perforovanými jednodávkovými blistry po 10, 50 a 500 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Avenue de la Gare 1

1611 Luxembourg

Lucembursko

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

Sarten Plus H 20 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/458/05-C

Sarten Plus H 20 mg/25 mg potahované tablety: 58/459/05-C

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

Datum první registrace: 14. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 6. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 1. 2025