

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeota 10 mg potahované tablety

Zeota 20 mg potahované tablety

Zeota 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olmesartanum medoxomilum

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg olmesartan-medoxomilu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartan-medoxomilu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 58,5 mg monohydrátu laktosy.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 116,9 mg monohydrátu laktosy.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 233,9 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zeota 10 mg: bílé, kulaté potahované tablety o průměru 5,9 - 6,5 mm.

Zeota 20 mg: bílé, kulaté potahované tablety o průměru 7,9 - 8,7 mm.

Zeota 40 mg: bílé, oválné potahované tablety o délce 13,9 – 14,7 mm a šířce 7,9 – 8,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

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 (od 65 let věku)

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

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 u této skupiny 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 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou 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 funkce 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 úvodní dávka olmesartan-medoxomilu u dětí ve věku od 6 let do 18 let je 10 mg 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 potřeba snížení krevního tlaku stále trvá, u dětí které váží ≥ 35 kg může být dávka olmesartan-medoxomilu zvýšena až na 40 mg. U dětí vážících < 35 kg, denní dávka nesmí přesáhnout 20 mg.

Ostatní pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost olmesartan-medoxomilu u dětí ve věku 1-5 let nebyla 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 olmesartan-medoxomil není určen k použití u dětí ve věku do 1 roku.

Způsob podání

Aby byla dodržena pravidelnost dávkování, doporučuje se užívat přípravek Zeota každý den přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla, např. při snídani. Tabletu je třeba spolknout a zapít dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Tableta se nesmí žvýkat.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravaskulární objemová deplece

Symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, se může vyskytnout u pacientů s nedostatkem tekutin a/nebo sodíku v důsledku intenzivní 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 a kreatininu v séru. Podávání olmesartan-medoxomilu se nedoporučuje pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2). Zkušenosti s podáváním olmesartan-medoxomilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin nebo pacientům s terminálním stádiem poruchy funkce 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 mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater viz bod 4.2).

Hyperkalemie

Užívání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může způsobit hyperkalemii.

Riziko, že by hyperkalemie mohla být fatální, je zvýšeno u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů s diabetem, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou 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 níže „Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)“).

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

- Diabetes, porucha funkce ledvin, věk (>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 mohou vyvolat hyperkalemii: náhrady solí obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotenzinu II (AIIA), nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID; včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresivní látky jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim.
- 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 inhibicí systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto se používání olmesartan-medoxomilu u těchto pacientů nedoporučuje.

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.

Sprue-like enteropatie

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

Etnické rozdíly

Stejně jako u všech ostatních antagonistů receptorů pro angiotenzin 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 receptorů pro angiotenzin II nesmí být zahajováno během těhotenství. Pokud není pokračování léčby antagonisty receptorů pro angiotenzin II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro užívání v těhotenství stanoven bezpečnostní profil. Pokud pacientka otěhotní, léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin 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.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.
Není známo, zda interakce u dětí jsou podobné interakcím u dospělých.

Vliv jiných léků na olmesartan-medoxomil

Jiná antihypertenziva

Antihypertenzní účinek olmesartan-medoxomilu může být při současném užívání jiných antihypertenziv zvýšen.

ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskiren

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

Doplňky draslíku a draslík šetřící diuretika

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

Nesteroidní antirevmatika (NSAID)

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 NSAID a antagonistů receptorů pro angiotenzinu II je výskyt akutního selhání ledvin. Z tohoto důvodu se doporučuje sledování funkce 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. Má 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 receptorů pro angiotenzin 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 má jen minimální indukční 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin 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. Zatímco kontrolovaná epidemiologická data týkající se rizik při užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II neexistují, podobná rizika by mohla existovat i pro tuto skupinu léků. Pokud není pokračování léčby antagonisty receptorů pro angiotenzin II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro užívání v těhotenství stanoven bezpečnostní profil. Pokud pacientka otěhotní, léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II musí být okamžitě ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

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

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

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptorů pro angiotenzin 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 Zeota v období kojení, užívání přípravku Zeota 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 Zeota má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících antihypertenziva se mohou občas objevit závratě nebo únava, které mohou zhoršit schopnost reagovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

V placebem kontrolovaných studiích monoterapie byla závrať jediným nežádoucím účinkem, který jednoznačně souvisel s léčbou (2,5% incidence u olmesartan-medoxomilu a 0,9% u placeba).

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA | Četnost | Nežádoucí účinky |
|---|--------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Méně časté | Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | Anafylaktické reakce |
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté | Hypertriacylglycerolemie, Hyperurikemie |
| | Vzácné | Hyperkalemie |
| Poruchy nervového systému | Časté | Závrať, bolest hlavy |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Vertigo |
| Srdeční poruchy | Méně časté | Angina pectoris |
| Cévní poruchy | Vzácné | Hypotenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Bronchitida, faryngitida, kašel, rinitida |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Gastroenteritida, průjem, bolest břicha, nauzea, dyspepsie (porucha trávení), |
| | Méně časté | Zvracení |
| | Vzácné | Intestinální angioedém |
| | Velmi vzácné | Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4) |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Méně časté | Exantém (vyrážka), alergická dermatitida, kopřivka, vyrážka, svědění |
| | Vzácné | Angioedém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Časté | Artritida, bolest zad, bolest kostí |
| | Méně časté | Myalgie |
| | Vzácné | Svalové křeče |
| Poruchy jater a žlučových cest | Není známo | Autoimunitní hepatitida* |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté | Hematurie, infekce močových cest |
| | Vzácné | Akutní selhání ledvin, porucha funkce ledvin |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Časté | Bolest, bolest na hrudi, periferní edém, příznaky podobné chřipce, únava |
| | Méně časté | Otok obličeje, astenie, malátnost |
| | Vzácné | Letargie |
| Vyšetření | Časté | Zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi |
| | Vzácné | Zvýšená hladina kreatininu v krvi |

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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.

Další zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (od 65 let věku)

U starších pacientů je výskyt hypotenze mírně zvýšen, a to ze 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: 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 a léčba má být symptomatická a podpůrná.

Informace o možném odstranění olmesartanu dialýzou nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická 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 AT₁). Předpokládá se, že blokuje všechny účinky angiotenzinu II zprostředkované AT₁ receptory, a to bez ohledu na zdroj a cestu syntézy angiotenzinu II. Výsledkem selektivního antagonismu receptorů pro angiotenzin II (AT₁) je zvýšení hladiny reninu v plasmě a koncentrací angiotenzinu I a II a mírné snížení koncentrace aldosteronu v plasmě.

Angiotenzin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou roli v patofyziologii hypertenze modifikované (AT₁) 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.

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

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

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

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

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

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

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) a 20 mg (vysoká dávka) olmesartan-medoxomilu jednou denně a pacienti s hmotností ≥ 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 2týdenní randomizované fáze přerušování 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 ≥ 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 placeba. Na konci druhého týdne přerušování 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 diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

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

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 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.

Žádný intaktní olmesartan-medoxomil nebo intaktní medoxomilová část v postranní řetězci nebyly detekovány v plasmě nebo exkrementech. Průměrná absolutní biologická dostupnost olmesartanu ve formě tablet byla 25,6 %.

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

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

Klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice olmesartanu spojené s pohlavím nebyly pozorovány.

Olmesartan se ve velké míře váže na plasmatické bílkoviny (99,7 %), ale potenciál ke klinicky významným interakcím následkem vytěsnění z vazby na bílkoviny mezi olmesartanem a jinými současně podávanými léky, které se také 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).

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}C -značeného olmesartan-medoxomilu se 10-16 % podané radioaktivity objevilo v moči (velká většina v průběhu 24 hodin po podání dávky) a zbytek radioaktivity byl zaznamenán ve stolici. Na základě systémové dostupnosti 25,6 % lze vypočítat, že absorbovaný olmesartan je odstraňován jak renální exkrecí (cca 40 %), tak hepatobiliární exkrecí (cca 60 %). Veškerá zaznamenaná radioaktivita byla identifikována jako olmesartan. Další významné metabolity nebyly detekovány. Enterohepatální oběh olmesartanu je minimální. Protože velké množství olmesartanu se vylučuje žlučí, použití u pacientů s obstrukcí žlučových cest je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

Farmakokinetika u vybraných skupin pacientů

Pediatrická populace

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

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

Starší pacienti (od 65 let věku)

U starších pacientů (65-75 let věku) trpících hypertenzí byla AUC v rovnovážném stavu ve srovnání s mladšími věkovými skupinami zvýšena o cca 35 % a u velmi starých pacientů (≥ 75 let věku) o cca 44 %. Toto zvýšení by mohlo být alespoň částečně spojeno se snížením funkce ledvin u této skupiny pacientů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byla AUC v rovnovážném stavu ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena o 62 %, 82 % a 179 % (viz body 4.2 a 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 2 hodiny po podání byla u zdravých dobrovolníků, u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater, 0,26 %, 0,34 %, resp. 0,41 %. Po opakovaném podání pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater byla průměrná AUC olmesartanu opět o 65 % vyšší než u zdravých dobrovolníků. Průměrné hodnoty C_{\max} olmesartanu byly u pacientů s poruchou funkce jater a zdravých jedinců podobné. Olmesartan-medoxomil nebyl posuzován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 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 hladiny močoviny v krvi (BUN) a kreatininu (vzhledem k funkčním změnám ledvin způsobených bloádou AT_1 receptorů); snížení hmotnosti 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 jiných 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 kancerogenní 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 u potkanů neovlivňoval olmesartan-medoxomil fertilitu a nebyly zaznamenány ani teratogenní účinky. Společně s jinými antagonisty receptorů pro angiotenzin 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

mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktosy
hyprolóza
částečně substituovaná hyprolóza
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

hypromelóza
mastek
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al (OPA/Al/PVC a Al fólie) blistr.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zeota 10 mg: 58/620/12-C

Zeota 20 mg: 58/621/12-C

Zeota 40 mg: 58/622/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 12. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2025