

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tenzar 10 mg
Tenzar 20 mg
Tenzar 40 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta Tenzar 10 mg obsahuje liečivo:
olmesartan medoxomil 10 mg

Každá filmom obalená tableta Tenzar 20 mg obsahuje liečivo:
olmesartan medoxomil 20 mg

Každá filmom obalená tableta Tenzar 40 mg obsahuje liečivo:
olmesartan medoxomil 40 mg

Pomocná látka so známym účinkom

Tenzar 10 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 61,6 mg monohydrátu laktózy
Tenzar 20 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 123,2 mg monohydrátu laktózy
Tenzar 40 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 246,4 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Tenzar 10 mg a 20 mg sú biele okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným označením C13 resp. C14 na jednej strane.
Tenzar 40 mg sú biele oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením C15 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.
Liečba hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka olmesartanu medoxomilu je 10 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorým sa krvný tlak adekvátne neupraví, sa môže dávka zvýšiť na 20 mg olmesartanu medoxomilu denne ako

optimálna dávka. Pokiaľ je potrebné ďalšie zníženie krvného tlaku, denná dávka olmesartanu medoxomilu sa môže zvýšiť na maximálnu dennú dávku 40 mg, alebo pridať terapia hydrochlorotiazidom.

Antihypertenzný účinok olmesartanu medoxomilu sa prejaví do 2 týždňov od začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 8 týždňoch. Počas nastavovania pacienta na vhodnú dávku treba brať túto skutočnosť do úvahy.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac):

U starších ľudí nie je vo všeobecnosti nutná úprava dávky (pozri dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek). Ak je nutné nastavenie maximálnej dávky 40 mg denne, krvný tlak má byť starostlivo monitorovaný.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Maximálna dávka olmesartanu medoxomilu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 20 – 60 ml /min) je 20 mg 1-krát denne, pretože sú nedostatočné skúsenosti s podávaním vyšších dávok tejto skupine pacientov. Aplikácia olmesartanu medoxomilu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml /min) sa neodporúča kvôli limitovaným skúsenostiam s touto skupinou pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je nutná úprava dávky lieku. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča iniciálna dávka olmesartanu medoxomilu 10 mg jedenkrát denne a maximálna dávka nemá prekročiť 20 mg jedenkrát denne. Odporúča sa starostlivé sledovanie krvného tlaku a funkcie obličiek u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí sú súčasne liečení diuretikami a/alebo inými antihypertenzívami.

Nie sú skúsenosti s olmesartan medoxomilom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto sa jeho podávanie tejto skupine pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2). Olmesartan medoxomil sa nemá používať u pacientov s biliárnou obštrukciou (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 18 rokov:

Odporúčaná úvodná dávka olmesartanu medoxomilu u detí od 6 do 18 rokov je 10 mg olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne. Deťom, ktorým sa po tejto dávke krvný tlak adekvátne neupraví, sa môže dávka olmesartanu medoxomilu zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne. Pokiaľ je potrebné ďalšie zníženie krvného tlaku, u detí s hmotnosťou ≥ 35 kg je možné dávku zvýšiť až na maximálne 40 mg olmesartanu medoxomilu. U detí s hmotnosťou < 35 kg nesmie denná dávka prekročiť 20 mg.

Ďalšia pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť olmesartanu medoxomilu u detí vo veku od 1 roku do 5 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Olmesartan medoxomil sa nemá používať u detí do 1 roku veku vzhľadom na bezpečnosť a nedostatok údajov v tejto vekovej skupine.

Spôsob podávania

Tenzar sa odporúča užívať približne v rovnakom dennom čase kvôli lepšej compliance pacienta, užívať sa môže s jedlom alebo bez jedla, napr. v čase raňajok. Tableta sa má prehĺtnúť vcelku, nerozžutá, s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár vody).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Biliárna obštrukcia (pozri časť 5.2).

Súbežné používanie Tenzaru s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s depléciou objemu tekutín a /alebo sodíka, ktorý vznikol ako dôsledok intenzívnej diuretickej liečby, dietetickým obmedzením príjmu solí, hnačkou alebo vracaním, môže vzniknúť zvlášť po prvej dávke symptomatická hypotenzia. Pred podaním olmesartanu medoxomilu je potrebné tieto zmeny upraviť.

Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a renálne funkcie závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napríklad pacienti s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo vážnymi ochoreniami obličiek vrátane arteriálnej stenózy), terapia inými liečivami, ktoré ovplyvňujú tento systém, býva spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou, zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním. Možnosť podobných účinkov sa nedá vylúčiť ani u antagonistov receptorov angiotenzínu II.

Renovaskulárna hypertenzia

Počas terapie liečivami ovplyvňujúcimi systém renín-angiotenzín-aldosterón vzniká zvýšené riziko vzniku ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo so stenózou renálnej artérie u pacientov s jednou funkčnou obličkou.

Porucha funkcie obličiek, transplantácia obličiek

Pokiaľ sa olmesartan medoxomil podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Aplikácia olmesartanu medoxomilu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <20 ml /min) (pozri časti 4.2 a 5.2). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním olmesartanu medoxomilu pacientom, ktorým sa v krátkom čase pred uvažovanou liečbou transplantovala oblička alebo pacientom v konečnom štádiu poruchy funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu <12 ml /min).

Porucha funkcie pečene

Nie sú skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a preto sa u tejto skupiny pacientov použitie olmesartanu medoxomilu neodporúča (pozri časť 4.2 – odporučené dávkovanie u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene).

Hyperkaliémia

Použitie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Toto riziko, ktoré môže byť fatálne, je zvýšené u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, diabetikov, u pacientov súbežne liečených inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu kálie a/alebo u pacientov s pridruženými príhodami.

Pred použitím liečiv, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa má zvážiť pomer rizika a prínosu a iné alternatívy liečby.

Hlavné riziká hyperkaliémie, ktoré treba brať do úvahy, sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liečivami, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo náhrady draslíka. Niektoré liečivá alebo terapeutické skupiny liečiv môžu spôsobiť hyperkaliémiu: náhrady soli obsahujúce kálium, diuretiká šetriace kálium, ACE inibítory, antagonisty receptoru angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky (vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim.

- Pridružené príhody, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršenie funkcie obličiek, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekciou), lýza buniek (napr. akútna ischémia končatín, rbdomyolýza, rozsiahle poranenia).

U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladín kálie (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Lítium

Kombinácia olmesartanu medoxomilu s lítiom sa rovnako ako u iných antagonistov receptorov angiotenzínu II neodporúča (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne; obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako u iných liečiv s vazodilatačným účinkom, mimoriadnu pozornosť treba venovať pacientom s aortálnou stenózou alebo stenózou mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom zvyčajne neodpovedajú na antihypertenzíva, ktorých mechanizmom účinku je inhibícia renín-angiotenzínového systému. Použitie olmesartanu medoxomilu sa preto u týchto pacientov neodporúča.

Enteropatia podobná sprue

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

Etnické rozdiely

Znižovanie krvného tlaku olmesartanom medoxomilom rovnako ako inými antagonistami angiotenzínu II je o niečo nižšie u pacientov s čiernou pleťou ako u ostatných pacientov. Príčinou je pravdepodobne vyššia prevalencia nízkorenínového stavu u čiernej populácie s hypertenziou.

Gravidita

Terapia antagonistami angiotenzínu II sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie terapie blokátormi angiotenzínových receptorov považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na terapiu inými antihypertenzívami, ktoré majú potvrdené bezpečné použitie v gravidite. Ak je potvrdená gravidita, liečba antagonistami angiotenzínu II má byť okamžite ukončená a začatá vhodná alternatívna terapia (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné

Príliš prudké zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže vyvolať rovnako ako u iných antihypertenzívnych liečiv infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou tento liek nemajú užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na olmesartan medoxomil:

Liečba inými antihypertenzívami

Súbežným užívaním iných antihypertenzív sa antihypertenzný účinok olmesartanu medoxomilu môže zosilniť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká

Zo skúseností s používaním iných liečiv ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém spolu s diuretikami šetriacimi draslík, náhradami draslíka, náhradami solí s obsahom draslíka alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín) vyplýva, že môže dôjsť k zvýšeniu hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie takýchto liečiv sa preto neodporúča.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej v dávkach > 3 g /deň a tiež COX-2 inhibítorov) a antagonisti receptorov angiotenzínu II môžu pôsobiť synergicky znižovaním glomerulárnej filtrácie. Rizikom ich súbežnej aplikácie je preto výskyt akútneho renálneho zlyhania. Odporúča sa preto monitorovanie renálnych funkcií na začiatku terapie, ako aj pravidelná hydratácia pacienta. Okrem toho súbežná aplikácia môže znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptorov angiotenzínu II, čo vedie k čiastočnej strate účinnosti.

Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľčové kyseliny

Súbežné podávanie kolesevelamu hydrochloridu, liečiva ktoré sa naväzuje na žľčové kyseliny a odvádza ich z tela, znižuje systémovú expozíciu a maximálne plazmatické koncentrácie olmesartanu a znižuje $t_{1/2}$. Podávanie olmesartanu medoxomilu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamu hydrochloridu zníži účinok interakcie týchto liečiv. Preto by sa malo brať do úvahy užitie dávky olmesartanu medoxomilu aspoň 4 hodiny pred užitím kolesevelamu hydrochloridu (pozri časť 5.2).

Iné liečivá

Po terapii antacidom (hydroxid hlinito-horečnatý) sa pozorovala mierna redukcia biologickej dostupnosti olmesartanu medoxomilu. Súbežná aplikácia warfarínu a digoxínu nemala žiaden vplyv na farmakokinetiku olmesartanu.

Vplyv olmesartanu medoxomilu na iné liečivá:

Lítium

Popísané je reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia počas jeho súbežnej aplikácie s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a antagonistami angiotenzínu II. Používanie olmesartanu medoxomilu v kombinácii s lítiom sa preto neodporúča (pozri časť 4.4). Pokiaľ je táto kombinácia potrebná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

Iné liečivá

V špecifických klinických štúdiách sa u zdravých dobrovoľníkov študovali kombinácie s warfarínom, digoxínom, antacidom (hydroxid hlinito-horečnatý), hydrochlorotiazidom a pravastatinom. Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie a najmä olmesartan medoxomil nemá signifikantný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo farmakokinetiku digoxínu.

Olmesartan nemá klinicky významný inhibičný efekt *in vitro* na enzýmy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ľudského cytochrómu P450 a žiadny, alebo minimálny indukčný efekt na aktivitu cytochrómu P450 u potkana. Na základe týchto výsledkov sa *in vivo* interakčné štúdie so známymi inhibítormi a induktormi enzýmov cytochrómu P450 nerobili, pretože sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie medzi olmesartanom a liečivami, ktoré sa metabolizujú hore uvedenými enzýmami cytochrómu P450.

Pediatrická populácia:

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Nie je známe, či sú interakcie u detí podobné ako u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie antagonistov angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie antagonistov angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý, napriek tomu malé zvýšenie rizika nemôže byť vylúčené. I keď nie sú kontrolované epidemiologické dáta o riziku antagonistov angiotenzínu II, podobné riziko môže existovať pre túto skupinu liekov. Ak nie je pokračovanie terapie blokátormi angiotenzínových receptorov považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu terapiu, ktorá má potvrdené bezpečné použitie v gravidite. Ak je potvrdená gravidita, liečba antagonistami angiotenzínu II má byť okamžite ukončená a zahájená vhodná alternatívna terapia.

Je známe, že terapia antagonistami angiotenzínu II v druhom a treťom trimestri pôsobí toxicky na plod (znižuje funkciu obličiek, spôsobuje oligohydramnión, spomaľuje osifikáciu kostí) a novorodenca (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri aj časť 5.3).

Ak došlo k expozícii antagonistom angiotenzínu II od druhého trimestra, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky. Deti matiek, ktoré užívali antagonisty angiotenzínu II, majú byť starostlivo monitorované kvôli vzniku hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Olmesartan sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov, ale nie je známe, či sa vylučuje aj do ľudského mlieka.

Nakoľko nie sú dostupné informácie o používaní Tenzaru počas laktácie, Tenzar sa v tomto období neodporúča a uprednostňuje sa liečba liekmi, ktoré majú potvrdené bezpečné použitie počas laktácie, najmä ak ide o dojčenie novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tenzar má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú antihypertenzíva, sa môžu občas vyskytnúť závraty alebo únava, ktoré môžu ovplyvniť ich schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby Tenzarom sú bolesti hlavy (7,7 %), symptómy podobné chrípke (4,0 %) a závraty (3,7 %).

V monoterapeutických, placebom kontrolovaných štúdiách jediným nežiaducim účinkom v jednoznačnej súvislosti s liečbou boli závraty (2,5 % výskytu u pacientov s olmesartanom medoxomilom a 0,9 % v skupine s placebom).

Vyšší výskyt hypertriglyceridémie (2,0 % vs 1,1 %) a zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy (1,3 % vs 0,7 %) bol pozorovaný v skupine pacientov s olmesartanom medoxomilom v porovnaní s placebom.

Tabuľka nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli zaznamenané v rámci klinických štúdií, postmarketingových bezpečnostných štúdií a spontánnych hlásení.

Nasledujúca terminológia bola použitá pre klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia	Zriedkavé
	Hypertriglyceridémia	Časté
	Hyperurikémia	Časté
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté
	Bolesti hlavy	Časté
Poruchy ucha a a labirintu	Vertigo	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angína pectoris	Menej časté
Poruchy ciev	Hypotenzia	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
	Bronchitída	Časté
	Faryngitída	Časté
	Rinitída	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálna bolesť	Časté
	Hnačka	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastroenteritída	Časté
	Nauzea	Časté
	Vracanie	Menej časté
	Enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Autoimunitná hepatitída*	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Exantém	Menej časté
	Angioedém	Zriedkavé
	Alergická dermatitída	Menej časté
	Pruritus	Menej časté

	Vyrážka	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Zriedkavé
	Bolesť svalov	Menej časté
	Artritída	Časté
	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť kostry	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé
	Hematúria	Časté
	Renálna insuficiencia	Zriedkavé
	Infekcie močového traktu	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté
	Bolesť v hrudi	Časté
	Opuch tváre	Menej časté
	Únava	Časté
	Symptómy podobné chrípke	Časté
	Letargia	Zriedkavé
	Nepokojnosť	Menej časté
	Bolesť	Časté
	Periférny edém	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hepatálnych enzýmov	Časté
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Zriedkavé
	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	Časté
	Zvýšenie urey v krvi	Časté

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

Ojedinelé prípady rabdomyolýzy boli opísané v čase liečby blokátormi receptorov angiotenzínu II.

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia

Bezpečnosť olmesartanu medoxomilu sa sledovala v priebehu dvoch klinických skúšaní s 361 deťmi a dospelými vo veku 1-17 rokov. I keď povaha a závažnosť nežiaducich udalostí sú podobné ako u dospelých, frekvencia nasledujúcich nežiaducich udalostí bola u detí vyššia:

- Epistaxa je častou nežiaducou udalosťou u detí (t.j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$), ktorá nebola hlásená u dospelých.
- V rámci 3-týždňovej dvojito slepej štúdie incidencia závratov a bolesti hlavy spojených s liečbou bola takmer dvojnásobná u detí vo veku 6 – 17 rokov v skupine s vysokou dávkou olmesartanu medoxomilu.

Celkový profil bezpečnosti olmesartanu medoxomilu u pediatrických pacientov sa významne nelíši od bezpečnostného profilu u dospelých.

Staršie osoby (vek 65 rokov a viac)

U starších ľudí sa frekvencia hypotenzie mierne zvýšila zo zriedkavej na menej častú.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním olmesartanu medoxomilu u ľudí sú len malé skúsenosti. Najpravdepodobnejším príznakom predávkovania je hypotenzia.

V prípade predávkovania pacienta treba starostlivo monitorovať a začať symptomatickú a podpornú liečbu.

Zatiaľ nie sú dostupné informácie, či je olmesartan dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II, samotné, ATC kód: C09CA08

Mechanizmus účinku

Olmesartan medoxomil je silný, perorálne účinný selektívny antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptormi, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu AT₁ receptorov angiotenzínu II je zvýšenie plazmatickej hladiny renínu, koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II a určité zníženie plazmatickej koncentrácie aldosterónu.

Angiotenzín II je primárne vazoaktívny hormón renín– angiotenzín– aldosterónového systému a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie, ktorá vzniká cez typ 1 (AT₁) receptory.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov s hypertenziou aplikácia olmesartanu medoxomilu vyvolá dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách, ktoré závisí od dávky. Doposiaľ nie sú informácie, že by došlo k hypotenzii po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo k rebound hypertenzii po prerušení liečby.

Dávkovaním olmesartanu medoxomilu jedenkrát denne sa dosiahne účinný plynulý pokles krvného tlaku v intervale 24 hodín. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa dosiahol podobný pokles krvného tlaku ako pri aplikácii rovnakej dennej dávky rozdelenej na 2 denné dávky.

Pri kontinuálnej liečbe sa maximálny pokles krvného tlaku dosiahne do 8 týždňov po začatí liečby, hoci podstatný pokles krvného tlaku sa pozoruje po 2 týždňoch. Súbežná terapia s hydrochlorotiazidom má aditívny efekt na pokles krvného tlaku, pacienti ju dobre tolerujú.

Vplyv olmesartanu na morbiditu a mortalitu nie je doteraz známy.

Randomizovaná štúdia prevencia diabetickej mikroalbuminúrie a olmesartan (ROADMAP) so 4 447 pacientmi s diabetom typu II s normoalbuminúriou a najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas 3,2 roka (stredná doba sledovania), pacienti užívali olmesartan alebo placebo spolu s liekom proti hypertenzii okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

Štúdia ukázala významnú redukciu rizika v čase vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave podľa rozdielu tlaku krvi táto redukcia rizika nebola viac štatisticky významná.

Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom (210 z 2 139 pacientov).

Sekundárny parameter, kardiovaskulárne príhody, vznikli u 96 pacientov (4,3 %) s olmesartanom a u 94 pacientov (4,2 %) s placebom. Incidencia kardiovaskulárnej mortality bola vyššia s olmesartanom v porovnaní s placebom (15 pacientov (0,7%) vs 3 pacienti (0,1 %)), napriek podobnému pomeru non-

fatálnych mozgových príhod (14 pacientov (0,6 %) vs 8 pacientov (0,4 %)), non-fatálnych infarktov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs 26 pacientov (1,2 %)) a non-kardiovaskulárnej mortality (11 pacientov (0,5 %) vs 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita olmesartanu bola numericky zvýšená (26 pacientov (1,2 %) vs 15 pacientov (0,7 %)) zväčša vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT) skúmala účinok olmesartanu na obličky a kardiovaskulárny systém u 577 randomizovaných pacientov s diabetom typu II so zjavnou nefropatiou v Japonsku a Číne. 3,1 roka bola stredná doba sledovania pacientov, ktorí užívali olmesartan alebo placebo spolu s antihypertenzívami vrátane ACE inhibítorov.

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

Pediatrická populácia

Antihypertenzný účinok olmesartanu medoxomilu v pediatrickej populácii bol hodnotený v randomizovanej dvojito slepej a placebom kontrolovanej klinickej štúdiu s 302 pacientmi s hypertenziou vo veku 6 – 17 rokov. Účastníci štúdie tvorili kohortu čiernej rasy – 112 pacientov a kohortu zmiešanej rasy – 190 pacientov, vrátane 38 čiernych. Etiológia hypertenzie bola zväčša esenciálna hypertenzia (87 % čiernej kohorty a 67 % zmiešanej). Pacienti s hmotnosťou 20 – 35 kg boli liečení 2,5 mg (nízka dávka) alebo 20 mg (vysoká dávka) olmesartanu medoxomilu raz denne a pacienti s hmotnosťou viac ako 35 kg boli liečení 5 mg (nízka dávka) alebo 40 mg (vysoká dávka) olmesartanu medoxomilu raz denne. Olmesartan medoxomil v dávke závislej na hmotnosti pacienta signifikantne znížil systolický a diastolický tlak. Olmesartan medoxomil v nízkej aj vysokej dávke významne znížil systolický krvný tlak o 6,6 a 11,9 mmHg od základnej hodnoty v uvedenom poradí. Tento účinok bol pozorovaný aj počas dvoch týždňov randomizovanej eliminačnej fázy, kedy došlo k štatisticky signifikantnému reboundu priemerného systolického aj diastolického tlaku v skupine s placebom v porovnaní so skupinou s olmesartanom. Liečba bola účinná u pediatrických pacientov s primárnou aj sekundárnou hypertenziou. U dospelaj populácie bola redukcia krvného tlaku menšia u pacientov čiernej rasy.

V otvorenej fáze rovnakej štúdie 59 pacientov vo veku 1 – 5 rokov s hmotnosťou viac ako 5 kg dostávalo 0,3 mg olmesartanu medoxomilu raz denne počas troch týždňov a potom boli randomizovaní v dvojito slepej fáze na skupinu liečenú olmesartanom medoxomilom alebo placebom. Na záver druhého týždňa vysadenia bol priemerný minimálny systolický/diastolický tlak o 3/3 mm Hg nižší v skupine liečenej olmesartanom medoxomilom. Tento rozdiel v tlaku nebol štatisticky signifikantný (95% C.I. -2 až 7/-1 až 7).

Ďalšie informácie:

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Olmesartan medoxomil je proliečivo, rýchlo sa konvertuje na farmakologicky aktívny metabolit olmesartan esterázami v črevnej sliznici a v portálnej krvi počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu.

V plazme alebo exkrétoch sa nenašiel intaktný olmesartan medoxomil alebo intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy je 25,6 %.

Priemerná vrcholová plazmatická koncentrácia (C_{max}) olmesartanu sa dosiahne približne do 2 hodín po perorálnom podaní olmesartanu medoxomilu, plazmatická koncentrácia olmesartanu sa zvyšuje približne lineárne so zvyšujúcimi sa jednorazovými perorálnymi dávkami až do dávky približne 80 mg.

Potrava mala minimálny vplyv na biologickú dostupnosť olmesartanu, preto sa olmesartan medoxomil môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Nezistili sa klinicky závažné rozdiely vo farmakokinetike olmesartanu vo vzťahu k pohlaviu.

Olmesartan sa viaže na plazmatické proteíny (99,7 %), ale potenciál pre klinicky významné interakcie podmienené vytesňovaním z väzby na proteíny medzi olmesartanom a inými súbežne podávanými liečivami, ktoré sa viažu na plazmatické proteíny, je nízky (ako sa potvrdilo chýbaním klinicky významných interakcií medzi olmesartanom medoxomilom a warfarínom). Väzba olmesartanu na krvné bunky je zanedbateľná. Priemerný distribučný objem po intravenóznom podaní je nízky (16 – 29 l).

Biotransformácia a eliminácia

Celkový plazmatický klírens bol typicky 1,3 l/h (CV, 19 %) a bol relatívne mierne porovnateľný s prietokom krvi pečeňou (cca 90 l/h). Po jednej perorálnej dávke ^{14}C značeného olmesartanu medoxomilu sa 10 – 16 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo močom (veľká väčšina podanej dávky do 24 hodín) a zvyšná časť zachytenej izotopom značenej látky sa vylúčila stolicou. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že olmesartan sa eliminuje obličkami (cca 40 %) a hepatobiliárne (cca 60 %).

V rádioaktívnom materiáli, ktorý sa získal po eliminácii, sa identifikoval len olmesartan, žiadne iné významné metabolity sa nedetegovali. Enterohepatálne recyklovanie olmesartanu je minimálne.

Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, u pacientov s biliárnou obštrukciou je jeho použitie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Terminálny polčas eliminácie olmesartanu sa pohyboval medzi 10 a 15 hodinami po viacnásobnom perorálnom dávkovaní. Rovnovážny stav sa dosiahol po prvých niekoľkých dávkach, po 14 dňoch opakovaného podávania sa nedokázala ďalšia akumulácia. Renálny klírens bol približne 0,5 – 0,7 l/h a nebol závislý od dávky.

Farmakokinetika u osobitných populácií

Pediatrická populácia:

Farmakokinetika olmesartanu sa študovala u pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku od 1 do 16 rokov. Klírens olmesartanu u pediatrických pacientov bol podobný ako u dospelých pacientov, ak bol podávaný v závislosti od telesnej hmotnosti.

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

AUC v rovnovážnom stave sa u pacientov s hypertenziou vo veku 65 – 75 rokov zvýšila približne o 35 %, u pacientov vo veku nad 75 rokov približne o 44 % v porovnaní s mladšou vekovou skupinou. U tejto skupiny pacientov to môže súvisieť s priemerným znížením funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov, ktorí mali poruchu funkcie obličiek, sa AUC v rovnovážnom stave zvýšila o 62 %, 82 % a 179 % u miernej, stredne ťažkej alebo ťažkej poruchy funkcie v porovnaní so zdravými kontrolami (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke boli hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % a 65 % u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná časť olmesartanu po dvoch hodinách po podaní zdravým subjektom, pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola 0,26 %, 0,34 % a 0,41 %. Priemerná hodnota AUC bola po opakovanom dávkovaní u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene opäť o 65 % vyššia, než u porovnávaných kontrolovaných zdravých jedincov. Priemerné C_{max} hodnoty olmesartanu boli u pacientov so zmenenou funkciou pečene a zdravých jedincov podobné. Olmesartan medoxomil sa nestanovoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Liekové interakcie:

Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľčové kyseliny:

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách chronickej toxicity na potkanoch a psoch mal olmesartan medoxomil podobné účinky ako iné antagonisty AT_1 receptorov a ACE inhibítory: v krvi bola zvýšená hodnota močoviny a kreatinínu (vyvolaná funkčnými zmenami na obličkách zapríčinenými blokovaním AT_1 receptorov), redukcia hmotnosti srdca, zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), histologické nálezy poškodenia obličiek (regeneratívne lézie renálneho epitelu, zhrubnutie bazálnej

membrány, dilatácia tubulov). Tieto nežiaduce reakcie spôsobené farmakologickou aktivitou olmesartanu medoxomilu sa vyskytli aj v predklinických štúdiách s inými antagonistami AT₁ receptorov a ACE inhibítormi, dajú sa redukovať simultánnym perorálnym podávaním chloridu sodného.

U oboidvoch druhov sa zistilo zvýšenie renínovej aktivity v plazme a hypertrofia /hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Zistené zmeny sú typické pre skupinu ACE inhibítorov a pre iné antagonisty AT₁ receptorov, zdá sa však, že nemajú žiadnu klinickú významnosť.

Rovnako ako iné antagonisty AT₁ receptorov, aj olmesartan medoxomil zvyšoval incidenciu chromozómových zlomov v bunkových kultúrach *in vitro*. V niekoľkých *in vivo* štúdiách s olmesartanom medoxomilom podávaným vo veľmi vysokých dávkach, až do 2000 mg/kg perorálne, sa nezistil žiaden významný efekt. Celkové údaje z testovania komplexnej genotoxicity svedčia o tom, že je veľmi nepravdepodobné, aby v klinických podmienkach mal olmesartan genotoxický efekt. Olmesartan medoxomil nebol karcinogénny ani u potkanov v štúdiu trvajúcej 2 roky, ani u myši v dvoch 6 mesačných štúdiách karcinogenity za použitia transgénnych modelov.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch olmesartan medoxomil neovplyvňoval fertilitu a nezistil sa žiaden teratogénny účinok. Rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II, aj po expozícii olmesartanu medoxomilu sa znížilo prežívanie potomstva, a došlo k dilatácii panvičky obličiek po expozícii samic v neskorých štádiách gravidity a počas laktácie. Všeobecne sa dá konštatovať, že rovnako ako iné antihypertenzíva, aj olmesartan medoxomil bol toxickejší pre gravidné králiky ako pre gravidné potkany, avšak bez žiadnej indikácie fetotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
hyprolóza
nízko substituovaná hyprolóza
stearát horečnatý

Obal tablety

oxid titaničitý (E 171)
mastenec
hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorňý obal: hliníkové blistre z laminovaného polyamidu /Al /polyvinylchloridu
Veľkosť balenia: 14, 28, 56 a 98 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
1611 Luxemburg
Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tenzar 10 mg: 58/0118/04-S
Tenzar 20 mg: 58/0119/04-S
Tenzar 40 mg: 58/0120/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. apríl 2004
Dátum posledného predĺženia: 11. november 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022