

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sintonyn Combi 20 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety  
Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety  
Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg potahované tablety  
Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/25 mg potahované tablety  
Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/25 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sintonyn Combi 20 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety:  
Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 20 mg, amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety:  
Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg, amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg potahované tablety:  
Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg, amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/25 mg potahované tablety:  
Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg, amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/25 mg potahované tablety:  
Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg, amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Sintonyn Combi 20 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety:  
Světle oranžové kulaté potahované tablety o průměru 8 mm s vyraženým nápisem C51 na jedné straně.

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety:  
Světle žluté kulaté potahované tablety o průměru 9,5 mm s vyraženým nápisem C53 na jedné straně.

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg potahované tablety:  
Šedočervené kulaté potahované tablety o průměru 9,5 mm s vyraženým nápisem C55 na jedné straně.

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/25 mg potahované tablety:

Světle žluté oválné potahované tablety o velikosti 15 x 7 mm s vyraženým nápisem C54 na jedné straně.

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/25 mg potahované tablety:  
Šedočervené oválné potahované tablety o velikosti 15 x 7 mm s vyraženým nápisem C57 na jedné straně.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba esenciální hypertenze.

#### ***Přídavná léčba***

Sintonyn Combi je indikován u dospělých pacientů, kteří nemají adekvátně upravený krevní tlak při použití kombinace olmesartan medoxomilu a amlodipinu užívaných v podobě dvousložkové fixní kombinace.

#### ***Substituční léčba***

Přípravek Sintonyn Combi je indikován jako substituční terapie u dospělých pacientů, kteří mají adekvátně upravený krevní tlak při použití kombinace olmesartan medoxomilu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu užívaných formou dvojkombinace (olmesartan medoxomil a amlodipin nebo olmesartan medoxomil a hydrochlorothiazid) ve spojení s jedním jednosložkovým lékem (hydrochlorothiazid nebo amlodipin).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### **Dávkování**

##### **Dospělí**

Doporučená dávka přípravku Sintonyn Combi je 1 tableta jednou denně.

#### ***Přídavná léčba***

Sintonyn Combi 20 mg/5 mg/12,5 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně upraven 20 mg olmesartan medoxomilu 20 mg a 5 mg amlodipinu užívaných v podobě dvousložkové fixní kombinace.

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně upraven 40 mg olmesartan medoxomilu a 5 mg amlodipinu užívaných v podobě dvousložkové fixní kombinace nebo pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně upraven přípravkem Sintonyn Combi 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/25 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně upraven přípravkem Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně upraven 40 mg olmesartan medoxomilu a 10 mg amlodipinu užívaných v podobě dvousložkové fixní kombinace nebo přípravkem Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/25 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně upraven přípravkem Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg nebo přípravkem Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/25 mg.

Před změnou na trojsložkovou kombinaci je doporučena postupná titrace dávkování jednotlivých složek. Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážena přímá změna z dvousložkové kombinace na trojsložkovou kombinaci.

### ***Substituční léčba***

Pacienti léčení ustálenými dávkami olmesartan medoxomilu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu užívanými současně formou dvojkombinace (olmesartan medoxomil a amlodipin nebo olmesartan medoxomil a hydrochlorothiazid) spolu s jednosložkovým lékem (hydrochlorothiazid nebo amlodipin) mohou být převedeni na Sintonyln Combi obsahující stejné dávky jednotlivých složek.

Maximální doporučená dávka přípravku Sintonyln Combi je 40 mg/10 mg/25 mg denně.

### **Starší pacienti (věk 65 let a více)**

U starších pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost včetně častějšího sledování krevního tlaku, a to zejména při maximální dávce přípravku Sintonyln Combi 40 mg/10 mg/25 mg denně.

U starších pacientů se má dávkování zvyšovat opatrně (viz bod 4.4 a 5.2).

Údaje týkající se podání přípravku Sintonyln Combi pacientům ve věku 75 let a starším jsou velmi omezené. Doporučuje se maximální opatrnost včetně častější kontroly krevního tlaku.

### **Porucha funkce ledvin**

Maximální dávka přípravku Sintonyln Combi u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je 20 mg/5 mg/12,5 mg, a to vzhledem k omezeným zkušenostem s dávkou 40 mg olmesartan medoxomilu v této skupině pacientů.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje monitorování koncentrace draslíku a kreatininu v séru.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je použití přípravku Sintonyln Combi kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

### **Porucha funkce jater**

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater se má přípravek Sintonyln Combi užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater by maximální dávka přípravku Sintonyln Combi neměla překročit 20 mg/5 mg/12,5 mg jednou denně. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje pečlivé sledování krevního tlaku a funkce ledvin.

Stejně jako u všech blokátorů kalciových kanálů je i biologický poločas amlodipinu prodloužen u pacientů s poruchou funkce jater a doporučení pro úpravu dávkování nebyly stanoveny. Sintonyln Combi proto má být podáván těmto pacientům s opatrností. Farmakokinetika amlodipinu nebyla u pacientů s těžkou poruchou jater studována. Léčba amlodipinem se u pacientů s porušenou funkcí jater zahajuje nejnížší dávkou, která se poté pomalu zvyšuje.

Sintonyln Combi je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2), s cholestázou nebo obstrukcí žlučových cest (viz bod 4.3).

### **Pediatrická populace**

Podávání přípravku Sintonyl Combi dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

#### **Způsob podání:**

Tableta se zapíjí dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Tableta se nesmí rozkousat a má se užívat každý den ve stejnou dobu.

Sintonyl Combi lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu, na jiné látky odvozené od sulfonamidu (protože léčivá látka hydrochlorothiazid je odvozená od sulfonamidu) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie, hyponatremie a symptomatická hyperurikemie.

Těžká jaterní nedostatečnost, cholestáza a obstrukční poruchy žlučových cest (viz bod 5.2).

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

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

Vzhledem k obsahu amlodipinu je přípravek Sintonyl Combi kontraindikován u pacientů s těmito stavy:

- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Těžká hypotenze.
- Obstrukce odtoku krve z levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

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

#### **Pacienti s hypovolemií nebo sodíkovou deplecí:**

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo objemu tekutin v důsledku intenzivní léčby diuretiky, dietetického omezení soli, průjmu nebo zvracení se může objevit symptomatická hypotenze, a to zejména po první dávce. Před podáním přípravku Sintonyl Combi se doporučuje úprava tohoto stavu nebo se doporučuje pečlivý lékařský dohled na počátku léčby.

#### **Jiné stavy se stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron:**

U pacientů, jejichž cévní tonus a funkce ledvin závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. v případě závažného městnavého srdečního selhání nebo onemocnění ledvin včetně stenózy renální arterie), bývá léčba přípravky, které tento systém ovlivňují, spojena s akutní hypotenzí, azotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin.

#### **Renovaskulární hypertenze:**

U pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie zásobující jednu fungující ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron, existuje zvýšené riziko těžké hypotenze a ledvinové nedostatečnosti.

#### **Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin:**

Při použití přípravku Sintonyn Combi u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se doporučuje pravidelné sledování koncentrace draslíku a kreatininu v séru.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se použití přípravku Sintonyn Combi nedoporučuje (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se v souvislosti s užíváním thiazidových diuretik může objevit azotemie.

Pokud je patrná progresivní porucha funkce ledvin, je třeba léčbu důkladně přehodnotit a zvážit vysazení diuretik.

U pacientů po nedávné transplantaci ledvin a u pacientů s konečným stádiem poškození ledvin (tj. clearance kreatininu < 12 ml/min) nejsou s podáváním přípravku Sintonyn Combi žádné zkušenosti.

#### **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:**

U pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 5.2) dochází ke zvýšené expozici amlodipinem a olmesartan medoxomilem.

Menší změny rovnováhy tekutin a elektrolytů během léčby thiazidovými diuretiky u pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo s progresivním onemocněním jater mohou přivodit jaterní kóma.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se má přípravek Sintonyn Combi podávat s opatrností.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater by dávka olmesartan medoxomilu neměla překročit 20 mg (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce jater se léčba amlodipinem zahajuje nejnižší dávkou a zahajování léčby i každé zvyšování dávky se provádí opatrně.

Použití přípravku Sintonyn Combi je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, cholestázou nebo biliární obstrukcí (viz bod 4.3).

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

Vzhledem k tomu, že přípravek Sintonyn Combi obsahuje amlodipin, stejně jako u jiných vazodilatancií je zapotřebí zvláštní opatrnosti u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### **Primární hyperaldosteronismus:**

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva působící pomocí inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto se užívání přípravku Sintonyn Combi u těchto pacientů nedoporučuje.

#### **Metabolické a endokrinní účinky:**

Léčba thiazidovými diuretiky může snížit glukózovou toleranci. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik (viz bod 4.5). U latentního diabetu mellitu může dojít během léčby thiazidovými diuretiky k jeho manifestaci.

K nežádoucím účinkům, o nichž je známo, že jsou spojeny s léčbou thiazidovými diuretiky, patří zvýšení hladiny cholesterolu a triacylglycerolů.

U některých pacientů léčených thiazidovými diuretiky se může objevit hyperurikemie nebo se manifestovat dna.

#### **Elektrolytová nerovnováha:**

Stejně jako u jiných pacientů léčených diuretiky je třeba ve vhodných intervalech pravidelně kontrolovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidová diuretika včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobovat nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (včetně hypokalemie, hyponatremie a hypochloremické alkalózy). 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, např. nevolnost nebo zvracení (viz bod 4.8).

Riziko hypokalemie je nejvyšší u pacientů s cirhózou jater, s rychlou diurézou nebo s nepřiměřeným perorálním příjmem elektrolytů a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

Naopak antagonismus olmesartan medoxomilu obsaženého v přípravku Sintonyl Combi na receptorech pro angiotenzin-II (AT1) může vyvolat hyperkalemii, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo se srdečním selháním a s diabetem mellitem. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivé sledování hladin draslíku v séru. Kalium šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo náhrady solí s obsahem draslíku a jiné léčivé přípravky, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin), by měly být současně s přípravkem Sintonyl Combi užívány velmi opatrně (viz bod 4.5) a hladiny draslíku by měly být často kontrolovány.

Nejsou žádné důkazy o tom, že by olmesartan medoxomil snižoval hyponatremii vyvolanou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku. Deficit chloridů je obecně mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidová diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat intermitentní lehké zvýšení hladiny vápníku v séru, aniž by docházelo ke známým poruchám metabolismu vápníku. Hyperkalcemie může být průkazem dosud skryté hyperparatyreózy. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba léčbu thiazidovými diuretiky přerušit.

Je prokázáno, že thiazidová diuretika zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

U edematózních pacientů se za horkého počasí může objevit diluční hyponatremie.

#### **Lithium:**

Stejně jako v případě jiných antagonistů receptoru pro angiotenzin II se nedoporučuje současné užívání lithia s přípravkem Sintonyl Combi (viz bod 4.5).

#### **Srdeční selhání:**

V důsledku inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron lze u citlivých jedinců očekávat změny funkce ledvin.

U pacientů s těžkým selháním srdce, jejichž funkce ledvin může záviset na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron, byla léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisty receptoru pro angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) s akutním selháním ledvin a/nebo úmrtím.

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem provedené u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA III a IV) byla zaznamenána vyšší incidence plicního edému po podání amlodipinu než po podání placeba (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu se mají podávat pacientům

s městnavým srdečním selháním opatrně, protože mohou zvyšovat riziko následných kardiovaskulárních příhod a mohou zvyšovat mortalitu.

### **Sprue-like enteropatie**

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

### **Intestinální angioedém**

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

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

Hydrochlorothiazid, patřící do skupiny sulfonamidů, může způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky 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 nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

### **Těhotenství:**

Během těhotenství se léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II nesmí zahajovat. Pokud již probíhající léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II není nezbytně nutná, je třeba pacientky plánující těhotenství převést na jinou antihypertenzní léčbu, u níž je prokázáno, že užívání během těhotenství je bezpečné. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby, je třeba antagonisty angiotenzinu II okamžitě vysadit a v případě potřeby zahájit náhradní léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

### **Pediatrická populace:**

Sintonyn Combi není indikován k léčbě dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

### **Starší pacienti:**

U starších pacientů se má dávkování zvyšovat opatrně (viz bod 5.2).

### **Fotosenzitivita:**

U thiazidových diuretik byly zaznamenány případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Pokud se vyskytne fotosenzitivní reakce během léčby přípravkem Sintonyn Combi, doporučuje se léčbu ukončit. Pokud je nezbytně nutné podání diuretik opakovat, doporučuje se zajistit ochranu míst vystavených slunečním paprskům nebo UVA záření z umělých zdrojů.

### **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 Sintonyln Combi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

#### **Ostatní:**

Stejně jako u všech ostatních antihypertenziv by výrazný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou cerebrovaskulární chorobou mohl vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

U pacientů s alergií nebo s bronchiálním astmatem v anamnéze, ale i u pacientů bez této anamnézy, se mohou objevit reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid. Pravděpodobnost těchto reakcí je však vyšší u pacientů s uvedenou anamnézou.

Při užívání thiazidových diuretik byly hlášeny případy exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Stejně jako u všech ostatních antagonistů receptorů pro angiotenzin II je antihypertenzní účinek olmesartanu u černošské populace poněkud nižší než u pacientů jiné barvy pleti. Tento účinek však nebyl v jedné ze tří klinických studií provedených s přípravkem Sintonyln Combi a zahrnujících černošské pacienty (30 %) pozorován, viz také bod 5.1.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

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

### **Možné interakce související s kombinací Sintonyln Combi:**

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

##### ***Lithium:***

Při podávání lithia současně s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a vzácně i s antagonisty receptorů pro angiotenzin II bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Thiazidová diuretika navíc snižují renální clearance lithia, takže se může následně zvýšit riziko jeho toxicity. Proto se užívání lithia současně s přípravkem Sintonyln Combi nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné užívání nezbytné, doporučuje se pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

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

##### ***Baklofen:***



Může dojít k potenciaci antihypertenzního účinku.

*Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky:*

Nesteroidní protizánětlivé léky – NSA (tj. kyselina acetylsalicylová [ $> 3$  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. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s oslabenou funkcí ledvin) může současné podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a léčiv inhibujících cyklooxygenázu vyústit v další zhoršení funkce ledvin, a to včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je třeba tuto kombinaci podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musejí být dostatečně hydratováni a je třeba věnovat pozornost pravidelnému sledování renálních funkcí po zahájení současné terapie a i poté.

***Současné užívání, které je třeba brát v úvahu***

*Amifostin:*

Může dojít k potenciaci antihypertenzního účinku.

*Jiná antihypertenziva:*

Antihypertenzní účinek přípravku Sintonyl Combi se může zvýšit současným užíváním jiných antihypertenziv.

*Alkohol, barbituráty, narkotika a antidepresiva:*

Může dojít k zesílení ortostatické hypotenze.

**Možné 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 hladiny draslíku:*

Současné užívání kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku, náhrad solí s obsahem draslíku nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin, ACE inhibitory), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4). Jestliže je třeba předepsat společně s přípravkem Sintonyl Combi i léčivé přípravky, které ovlivňují draslík, doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru.

***Další informace***

*Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin*

Současné užívání sekvestrantu žlučových kyselin kolesevelam hydrochloridu snižuje systémovou dostupnost a maximální koncentraci olmesartanu v plasmě a snižuje  $t_{1/2}$ . Podávání olmesartan medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam hydrochloridu snižuje interakci léčiv. Mělo by být zváženo podávání olmesartan medoxomilu alespoň 4 hodiny před užitím kolesevelam hydrochloridu. (viz bod 5.2).

Po léčbě antacidou (hydroxid hlinitý, hořečnatý) bylo pozorováno mírné snížení biologické dostupnosti olmesartanu.

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

Současné podávání olmesartan medoxomilu a pravastatinu nemá u zdravých osob klinicky významný vliv na farmakokinetiku ani jedné z těchto látek.

Olmesartan nevykazoval *in vitro* klinicky významné inhibiční účinky na lidské enzymy cytochromu P450, tj. enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4, a u potkanů neměl na aktivitu cytochromu P450 žádný nebo jen minimální indukční vliv. Mezi olmesartanem a léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 se proto nepředpokládají žádné klinicky významné interakce.

### **Možné interakce související s amlodipinem:**

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

##### *Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin*

##### **Inhibitory CYP3A4:**

Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy, např. erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) může způsobit výrazné zvýšení expozice amlodipinem. Klinické vyjádření těchto změn farmakokinetiky může být silnější u starších pacientů. Existuje zvýšené riziko hypotenze. Doporučuje se pečlivě pacienty sledovat a v případě potřeby upravit dávkování.

##### **Induktory CYP3A4:**

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Podávání amlodipinu s grapefruity nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů se může zvýšit jeho biologická dostupnost, což může vést ke zvýšení hypotenzního působení.

Dantrolen (infúze): U zvířat byly v souvislosti s hyperkalémií po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalémie se doporučuje vyhnout se u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie současnému podání blokátorů kalciových kanálů jako je amlodipin.

##### *Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

Antihypertenzní účinek amlodipinu se počítá s antihypertenzním účinkem jiných antihypertenziv.

V klinických studiích zaměřených na interakce amlodipin neovlivnil farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

Simvastatin: Současné podávání několikanásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu způsobilo 77% zvýšení expozice simvastatinem ve srovnání s podáním samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně.

Takrolimus: Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při

současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

mTOR (mechanistic target of rapamycin) inhibitory: mTOR inhibitory, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý CYP3A inhibitor. Při souběžném použití mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorů.

Cyklosporin: V prospektivní studii u pacientů po renální transplantaci bylo při současném podávání s amlodipinem pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu v průměru o 40 %. Současné podávání přípravku Sintonyl Combi s cyklosporinem může zvýšit expozici cyklosporinu. V případě potřeby by měly být během souběžné léčby s amlodipinem sledovány hladiny cyklosporinu a snížena dávka cyklosporinu.

### **Možné 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 zesílen současným podáváním dalších léčivých přípravků způsobujících ztrátu draslíku a hypokalemii (např. další kaliuretická diuretika, laxativa, kortikoidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G nebo deriváty kyseliny salicylové). Proto se současné užívání nedoporučuje.

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

##### *Vápenaté soli:*

Thiazidová diuretika mohou v důsledku sníženého vylučování vápníku zvyšovat jeho hladinu v séru. Pokud je třeba předepsat doplňky vápníku, je zapotřebí sledovat vápník v séru a adekvátně upravit dávkování doplňků vápníku.

##### *Kolestyraminové a kolestipolové pryskyřice:*

Absorpce hydrochlorothiazidu se zhoršuje v přítomnosti aniontoměničových pryskyřic.

##### *Digitalisové glykosidy:*

Hypokalemie nebo hypomagnezemie navozená thiazidy může přispět k rozvoji digitalisových srdečních arytmií.

##### *Léčivé přípravky ovlivněné změnami hladiny draslíku v séru:*

V případech, kdy se Sintonyl Combi podává současně s léky, které jsou ovlivněny změnou hladiny draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy a antiarytmika), nebo s následujícími léky vyvolávajícími torsades de pointes (komorovou tachykardii), včetně některých antiarytmik, se doporučuje pravidelné sledování hladiny draslíku v séru a EKG, protože hypokalemie je predisponujícím faktorem torsades de pointes (komorové tachykardie):

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid).
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Některá antipsychotika (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):*

Hydrochlorothiazid může potencovat účinek nedepolarizujících myorelaxancií.

##### *Anticholinergika (např. atropin, biperiden):*

Zvýšení biologické dostupnosti thiazidových diuretik dané snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

*Antidiabetika (perorální antidiabetika a inzulin):*

Léčba thiazidovými diuretiky může mít vliv na glukózovou toleranci. Proto může být nutná úprava dávkování antidiabetického léčivého přípravku (viz bod 4.4)

*Metformin:*

Metformin je třeba užívat s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy vyvolané možným selháním funkce ledvin po podání hydrochlorothiazidu.

*Beta-blokátory a diazoxid:*

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zesílen.

*Presorické aminy (např. noradrenalin):*

Účinek presorických aminů může být snížen.

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

Protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru, může být zapotřebí upravit dávkování urikosurik. U probenecidu nebo sulfinpyrazonu může být nezbytné zvýšení dávky. Současné podávání thiazidových diuretik může zvýšit výskyt reakcí z přecitlivělosti na alopurinol.

*Amantadin:*

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

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

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

*Salicyláty:*

Při vysokých dávkách salicylátů může hydrochlorothiazid zvyšovat toxický účinek salicylátů na centrální nervovou soustavu.

*Methyldopa:*

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

*Cyklosporin:*

Současné užívání cyklosporinu může zvyšovat riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.

*Tetracykliny:*

Současným podáváním tetracyklinů a thiazidů se zvyšuje riziko nárůstu močoviny vyvolaného tetracykliny. Tato interakce se pravděpodobně netýká doxycyklinu.

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

### **Těhotenství**

Ve druhém a třetím trimestru těhotenství je přípravek Sintonyyn Combi kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4). S ohledem na účinky jednotlivých složek tohoto kombinovaného přípravku na těhotenství se užívání přípravku Sintonyyn Combi během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

*Olmesartan medoxomil*

Užívání antagonistů receptoru pro angiotenzin II během prvního trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Ve druhém a třetím trimestru těhotenství je použití antagonistů receptorů pro angiotenzin II kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Pokud jde o riziko teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství, nejsou získané epidemiologické údaje průkazné, malý nárůst tohoto rizika však nelze vyloučit. I když kontrolované epidemiologické údaje týkající se rizika užívání antagonistů receptoru pro angiotenzin II nejsou, u této skupiny léčiv mohou existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby blokátorem receptoru pro angiotenzin II nezbytně nutné, je třeba pacientky plánující těhotenství převést na jinou antihypertenzní léčbu, u níž je prokázáno, že užívání během těhotenství je bezpečné. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby, je třeba antagonisty receptoru pro angiotenzin II okamžitě vysadit a v případě potřeby zahájit náhradní léčbu.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru pro angiotenzin II během druhého a třetího trimestru vyvolává u člověka fetotoxicitu (sníženou funkci ledvin, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenzi, hyperkalemii) (viz též bod 5.3). Pokud od druhého trimestru těhotenství došlo k expozici antagonistům receptoru pro angiotenzin II, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru pro angiotenzin II, musejí být pečlivě sledováni kvůli případné hypotenzi (viz též bod 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid*

S užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, a zejména během prvního trimestru, jsou jen omezené zkušenosti. Studie na zvířatech nejsou dostatečné.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může užívání hydrochlorothiazidu během druhého a třetího trimestru narušovat feto-placentální perfuzi a u plodu a novorozence vyvolat např. ikterus, narušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nesmí užívat na gestační edém, gestační hypertenzi ani preeklampsii kvůli riziku poklesu objemu plazmy a placentální hypoperfuze, aniž by měl příznivý vliv na průběh vlastního onemocnění.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat na esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou mimořádných situací, kdy nelze použít jinou léčbu.

#### *Amlodipin*

Údaje od omezeného počtu těhotných žen vystavených působení amlodipinu nenaznačují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý účinek na zdraví plodu. Je zde však riziko možného prodloužení porodu.

#### **Kojení**

V období kojení se užívání přípravku Sintonyl Combi nedoporučuje a je vhodné přejít na jinou léčbu za použití přípravků s lépe ověřeným bezpečnostním profilem, zejména pokud je kojen novorozenec nebo předčasně narozené dítě.

Olmesartan je vylučován do mateřského mléka u samic potkanů. Není však známo, zda olmesartan prochází také do lidského mateřského mléka.

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Hydrochlorothiazid je do mateřského mléka vylučován v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobují intenzivní diurézu a mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Použití přípravku Sintonyl Combi během kojení se nedoporučuje. Pokud je Sintonyl Combi během kojení užíván, dávka musí být co nejnížší.

### Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií.

Klinické údaje týkající se možného vlivu amlodipinu na plodnost nejsou dostatečné. V jedné studii na potkaních se objevily nežádoucí účinky na plodnost samců (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Je však třeba brát v úvahu skutečnost, že u pacientů užívajících antihypertenziva se mohou příležitostně vyskytnout závratě, bolest hlavy, nevolnost nebo únava. Tyto symptomy mohou zhoršovat schopnost reagovat. Opatrnost se doporučuje zejména na začátku léčby.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku Sintonyl Combi byla hodnocena v klinických studiích u 7826 pacientů užívajících olmesartan medoxomil v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem.

Nežádoucí reakce z klinických studií, poregistračních studií bezpečnosti a spontánních hlášení jsou shrnuty v tabulce 1 pro Sintonyl Combi, stejně jako pro jednotlivé složky přípravku olmesartan medoxomil, amlodipin a hydrochlorothiazid. Nežádoucí reakce jednotlivých složek vyplývají z jejich známého bezpečnostního profilu.

Nejčastější nežádoucí reakce hlášené během léčby přípravkem Sintonyl Combi jsou periferní edém, bolest hlavy a závrať.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

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)

Tabulka 1: Přehled nežádoucích reakcí přípravku Sintonyl Combi a jeho jednotlivých složek

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA                              | Nežádoucí reakce                                   | Frekvence      |            |              |            |
|--|--|----------------|------------|--------------|------------|
|  |  | Sintonyl Combi | Olmesartan | Amlodipin    | HCTZ       |
| Infekce a infestace  | Infekce horních cest dýchacích                     | Časté          |            |              |            |
|  | Nazofaryngitida                                    | Časté          |            |              |            |
|  | Infekce močových cest                              | Časté          | Časté      |              |            |
|  | 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                                | Leukopenie   |                |            | Velmi vzácné | Vzácné     |
|  | Trombocytopenie                                    |                | Méně časté | Velmi vzácné | Vzácné     |

|                              |                                    |            |            |              |              |
|------------------------------|------------------------------------|------------|------------|--------------|--------------|
|                              | Útlum kostní dřeně                 |            |            |              | Vzácné       |
|                              | Neutropenie/<br>Agranulocytóza     |            |            |              | Vzácné       |
|                              | Hemolytická anémie                 |            |            |              | Vzácné       |
|                              | Aplastická anémie                  |            |            |              | Vzácné       |
| Poruchy imunitního systému   | Anafylaktické reakce               |            | Méně časté |              |              |
|                              | Přecitlivělost na lék              |            |            | Velmi vzácné |              |
| Poruchy metabolismu a výživy | Hyperkalémie                       | Méně časté | Vzácné     |              | Méně časté   |
|                              | Hypokalémie                        | Méně časté |            |              | Časté        |
|                              | Anorexie                           |            |            |              | Méně časté   |
|                              | Glykosurie                         |            |            |              | Časté        |
|                              | Hyperkalcémie                      |            |            |              | Časté        |
|                              | Hyperglykémie                      |            |            | Velmi vzácné | Časté        |
|                              | Hypomagnesémie                     |            |            |              | Časté        |
|                              | Hyponatrémie                       |            |            |              | Časté        |
|                              | Hypochlorémie                      |            |            |              | Časté        |
|                              | Hypertriglyceridémie               |            | Časté      |              | Velmi časté  |
|                              | Hypercholesterolémie               |            |            |              | Velmi časté  |
|                              | Hyperurikémie                      |            | Časté      |              | Velmi časté  |
|                              | Hypochloremická alkalóza           |            |            |              | Velmi vzácné |
|                              | Hyperamylasémie                    |            |            |              | Časté        |
| Psychiatrické poruchy        | Stavy zmatenosti                   |            |            | Vzácné       | Časté        |
|                              | Deprese                            |            |            | Méně časté   | Vzácné       |
|                              | Apatie                             |            |            |              | Vzácné       |
|                              | Podrážděnost                       |            |            | Méně časté   |              |
|                              | Neklid                             |            |            |              | Vzácné       |
|                              | Změny nálady (včetně úzkosti)      |            |            | Méně časté   |              |
|                              | Poruchy spánku (včetně nespavosti) |            |            | Méně časté   | Vzácné       |
| Poruchy nervového systému    | Závrať                             | Časté      | Časté      | Časté        | Časté        |
|                              | Bolest hlavy                       | Časté      | Časté      | Časté        | Vzácné       |
|                              | Posturální závrať                  | Méně časté |            |              |              |
|                              | Presynkopa                         | Méně časté |            |              |              |
|                              | Dysgeusie                          |            |            | Méně časté   |              |
|                              | Hypertonie                         |            |            | Velmi vzácné |              |
|                              | Hypoasténie                        |            |            | Méně časté   |              |
|                              | Parestézie                         |            |            | Méně časté   | Vzácné       |
|                              | Periferní neuropatie               |            |            | Velmi vzácné |              |
|                              | Somnolence                         |            |            | Časté        |              |
|                              | Synkopa                            |            |            | Méně časté   |              |
|                              | Křeče                              |            |            |              | Vzácné       |

|  |  |            |            |  |              |
|--|--|------------|------------|--|--------------|
|  | Ztráta chuti k jídlu   |            |            |  | Méně časté   |
|  | Tremor   |            |            | Méně časté                                   |              |
|  | Extrapyramidová porucha  |            |            | Není známo                                   |              |
| Poruchy oka                                | Poruchy vidění (včetně diplopie, rozmazaného vidění)                         |            |            | Časté  | Vzácné       |
|  | Snížená tvorba slz   |            |            |  | Vzácné       |
|  | Zhoršení již existující myopie   |            |            |  | Méně časté   |
|  | Xantopsie  |            |            |  | Vzácné       |
|  | Akutní myopatie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem (viz bod 4.4)              |            |            |  | Není známo   |
|  | Choroidální efuze  |            |            |  | Není známo   |
|  |  |            |            |  |              |
| Poruchy ucha a labyrintu                   | Vertigo  | Méně časté | Méně časté |  | Vzácné       |
|  | Tinnitus   |            |            | Méně časté                                   |              |
| Srdeční poruchy                            | Palpitace  | Časté      |            | Časté  |              |
|  | Tachykardie  | Méně časté |            |  |              |
|  | Infarkt myokardu   |            |            | Velmi vzácné                                 |              |
|  | Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace) |            |            | Méně časté                                   | Vzácné       |
|  | Angina pectoris  |            | Méně časté | Méně časté (včetně zhoršení anginy pectoris) |              |
| Cévní poruchy                              | Hypotenze  | Časté      | Vzácné     | Méně časté                                   |              |
|  | Zčervenání   | Méně časté |            | Časté  |              |
|  | Ortostatická hypotenze   |            |            |  | Méně časté   |
|  | Vaskulitida (včetně nekrotizující angiitidy)                                 |            |            | Velmi vzácné                                 | Vzácné       |
|  | Trombóza   |            |            |  | Vzácné       |
|  | Embólie  |            |            |  | Vzácné       |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel  | Méně časté | Časté      | Méně časté                                   |              |
|  | Bronchitida  |            | Časté      |  |              |
|  | Dyspnoe  |            |            | Časté  | Vzácné       |
|  | Faryngitida  |            | Časté      |  |              |
|  | Rinitida   |            | Časté      | Méně časté                                   |              |
|  | Akutní intersticiální pneumonie  |            |            |  | Vzácné       |
|  | Dechová tíseň  |            |            |  | Méně časté   |
|  | Pulmonální edém  |            |            |  | Vzácné       |
| Gastrointestinální poruchy                 | Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)                         |            |            |  | Velmi vzácné |
|  |  |            |            |  |              |
| Gastrointestinální poruchy                 | Průjem   | Časté      | Časté      |  | Časté        |
|  | Nevolnost  | Časté      | Časté      | Časté  | Časté        |



|                                |   |            |              |              |              |
|--------------------------------|---|------------|--------------|--------------|--------------|
|                                | Zácpa   | Časté      |              |              | Časté        |
|                                | Sucho v ústech                                    | Méně časté |              | Méně časté   |              |
|                                | Bolest břicha                                     |            | Časté        | Časté        | Časté        |
|                                | Změny vyprazdňování střev (včetně průjmu a zácpy) |            |              | Časté        |              |
|                                | Plynatost   |            |              |              | Časté        |
|                                | Dyspepsie   |            | Časté        | Časté        |              |
|                                | Gastritida  |            |              | Velmi vzácné |              |
|                                | Podráždění žaludku                                |            |              |              | Časté        |
|                                | Gastroenteritida                                  |            | Časté        |              |              |
|                                | Hyperplasie dásní                                 |            |              | Velmi vzácné |              |
|                                | Paralytický ileus                                 |            |              |              | Velmi vzácné |
|                                | Pankreatitida                                     |            |              | Velmi vzácné | Vzácné       |
|                                | Zvracení  |            | Méně časté   | Méně časté   | Časté        |
|                                | Intestinální angioedém                            |            | Vzácné       |              |              |
|                                | Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4)              |            | Velmi vzácné |              |              |
| Poruchy jater a žlučových cest | Hepatitida  |            |              | Velmi vzácné |              |
|                                | Žloutenka (intrahepatální cholestatický ikterus)  |            |              | Velmi vzácné | Vzácné       |
|                                | Akutní cholecystitida                             |            |              |              | Vzácné       |
|                                | Autoimunitní hepatitida*                          |            | Není známo   |              |              |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň   | Alopecie  |            |              | Méně časté   |              |
|                                | Angioedém   |            | Vzácné       | Velmi vzácné |              |
|                                | Alergická dermatitida                             |            | Méně časté   |              |              |
|                                | Erythema multiforme                               |            |              | Velmi vzácné |              |
|                                | Erytém  |            |              |              | Méně časté   |
|                                | Kožní reakce podobné lupus erythematoses          |            |              |              | Vzácné       |
|                                | Exantém   |            | Méně časté   | Méně časté   |              |
|                                | Fxfoliativní dermatitida                          |            |              | Velmi vzácné |              |
|                                | Hyperhydróza                                      |            |              | Méně časté   |              |
|                                | Fotosenzitivní reakce                             |            |              | Velmi vzácné | Méně časté   |
|                                | Pruritus  |            | Méně časté   | Méně časté   | Méně časté   |
|                                | Purpura   |            |              | Méně časté   | Méně časté   |
|                                | Quinckeho edém                                    |            |              | Velmi vzácné |              |
|                                | Vyrážka   |            | Méně časté   | Méně časté   | Méně časté   |

|  |  |            |            |              |            |
|--|--|------------|------------|--------------|------------|
|  | Reaktivace kožního lupus erythematoses |            |            |              | Vzácné     |
|  | Toxická epidermální nekrolýza          |            |            | Není známo   | Vzácné     |
|  | Změna barvy kůže                       |            |            | Méně časté   |            |
|  | Stevens-Johnsonův syndrom              |            |            | Velmi vzácné |            |
|  | Kopřivka                               |            | Méně časté | Méně časté   | Méně časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Svalové křeče                          | Časté      | Vzácné     | Časté        |            |
|  | Otok kloubů                            | Časté      |            |              |            |
|  | Svalová slabost                        | Méně časté |            |              | Vzácné     |
|  | Otok kotníků                           |            |            | Časté        |            |
|  | Artralgie                              |            |            | Méně časté   |            |
|  | Artritida                              |            | Časté      |              |            |
|  | Bolest zad                             |            | Časté      | Méně časté   |            |
|  | Paréza                                 |            |            |              | Vzácné     |
|  | Myalgie                                |            | Méně časté | Méně časté   |            |
|  | Bolest kostí                           |            | Časté      |              |            |
| Poruchy ledvin a močových cest                       | Polakisurie                            | Časté      |            |              |            |
|  | Zvýšení četnosti močení                |            |            | Méně časté   |            |
|  | Akutní selhání ledvin                  |            | Vzácné     |              |            |
|  | Hematurie                              |            | Časté      |              |            |
|  | Poruchy močení                         |            |            | Méně časté   |            |
|  | Nokturie                               |            |            | Méně časté   |            |
|  | Intersticiální nefritida               |            |            |              | Vzácné     |
|  | Ledvinová nedostatečnost               |            | Vzácné     |              | Vzácné     |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 | Erektální dysfunkce                    | Méně časté |            | Méně časté   | Méně časté |
|  | Gynekomastie                           |            |            | Méně časté   |            |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | Asténie                                | Časté      | Méně časté | Časté        |            |
|  | Periferní edém                         | Časté      | Časté      |              |            |
|  | Únava                                  | Časté      | Časté      | Časté        |            |
|  | Bolest na hrudi                        |            | Časté      | Méně časté   |            |
|  | Horečka                                |            |            |              | Vzácné     |
|  | Příznaky podobné chřipce               |            | Časté      |              |            |
|  | Letargie                               |            | Vzácné     |              |            |
|  | Nevolnost                              |            | Méně časté | Méně časté   |            |
|  | Edém                                   |            |            | Velmi časté  |            |
|  | Bolest                                 |            | Časté      | Méně časté   |            |
|  | Otok obličeje                          |            | Méně časté |              |            |
| Vyšetření  | Zvýšený kreatinin v krvi               | Časté      | Vzácné     |              | Časté      |
|  | Zvýšená močovina v krvi                | Časté      | Časté      |              | Časté      |
|  | Zvýšení kyseliny močové v krvi         | Časté      |            |              |            |
|  | Snížený draslík v krvi                 | Méně časté |            |              |            |
|  | Zvýšená gama-glutamyltransferáza       | Méně časté |            |              |            |
|  | Zvýšená alanin-transferáza             | Méně časté |            |              |            |
|  | Zvýšená aspartát-aminotransferáza      | Méně časté |            |              |            |
|  | Zvýšení jaterních enzymů               |            | Časté      | Velmi vzácné |            |

|  |                                      |  |       |                                       |  |
|--|--------------------------------------|--|-------|---------------------------------------|--|
|  |                                      |  |       | (většinou konzistentní s cholestázou) |  |
|  | Zvýšená kreatinin-fosfokináza v krvi |  | Časté |                                       |  |
|  | Snížení hmotnosti                    |  |       | Méně časté                            |  |
|  | Zvýšení hmotnosti                    |  |       | Méně 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.

Byly hlášeny jednotlivé případy rabdomyolýzy v časové souvislosti s užíváním blokátorů receptoru pro angiotenzin II. U pacientů léčených amlodipinem byly zaznamenány ojedinělé případy extrapyramidálního syndromu.

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).

Další nežádoucí reakce hlášené v klinických studiích nebo při postmarketingovém sledování u fixní kombinace olmesartan medoxomilu s amlodipinem a dosud nehlášené pro Sintonyl Combi, monoterapii olmesartan medoxomilem nebo monoterapii amlodipinem nebo hlášené s vyšší frekvencí výskytu u dvoukombinace (Tabulka 2):

| <b>Tabulka 2: Kombinace olmesartan medoxomilu a amlodipinu</b> |                  |                         |
|--|------------------|-------------------------|
| <b>Třída orgánového systému</b>                                | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí reakce</b> |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                              | Vzácné           | Přecitlivělost na lék   |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                              | Méně časté       | Bolest epigastria       |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                    | Méně časté       | Snížení libida          |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>               | Časté            | Pitting edém            |
|  | Méně časté       | Letargie                |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>    | Méně časté       | Bolest končetin         |

Další nežádoucí reakce hlášené v klinických studiích nebo při postmarketingovém sledování u fixní kombinace olmesartan medoxomilu s hydrochlorothiazidem a dosud nehlášené u přípravku Sintonyl Combi, při monoterapii olmesartan medoxomilem nebo monoterapii hydrochlorothiazidem nebo hlášené s vyšší frekvencí výskytu u dvoukombinace (Tabulka 3):

| <b>Tabulka 3: Kombinace olmesartan medoxomilu a hydrochlorothiazidu</b> |                  |                                      |
|---|------------------|--------------------------------------|
| <b>Třída orgánového systému</b>   | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí reakce</b>              |
| <b>Poruchy nervového systému</b>  | Vzácné           | Poruchy vědomí (např. ztráta vědomí) |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                                    | Méně časté       | Ekzém                                |
| <b>Poruchy svalové a kosterní</b>                                       | Méně časté       | Bolest končetin                      |

|                                  |        |  |
|----------------------------------|--------|--|
| <b>soustavy a pojivové tkáně</b> |        |  |
| <b>Vyšetření</b>                 | Vzácné | Mírně snížené průměrné koncentrace hemoglobinu a hodnoty hematokritu |

#### 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

### *Symptomy:*

Maximální dávka přípravku Sintonyl Combi je 40 mg/10 mg/25 mg jednou denně. Informace o předávkování přípravkem Sintonyl Combi u lidí nejsou. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování přípravkem Sintonyl Combi lze očekávat hypotenzi.

Jako nejpravděpodobnější projev předávkování olmesartan medoxomilem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; pokud došlo k stimulaci parasymptiku (vagu), může se vyskytnout také bradykardie.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Při předávkování amlodipinem lze očekávat, že povede k nadměrné periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí a možnou reflexní tachykardií. Hlášena byla také výrazná a potenciálně protrahovaná systémová hypotenze až šok s fatálním následkem.

Předávkování hydrochlorothiazidem se projevuje elektrolytovou deplecí (hypokalemie, hypochloremie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy.

Nejčastějšími příznaky a projevy předávkování jsou nevolnost a ospalost. Hypokalemie může vést ke svalovým křečím a/nebo může akcentovat srdeční arytmie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

### *Léčba:*

V případě předávkování přípravkem Sintonyl Combi by léčba měla být symptomatická a podpůrná. Léčba závisí na době, která uplynula od požití léku, a na závažnosti symptomů.

Jestliže došlo k předávkování před krátkou dobou, lze zvážit výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání živočišného uhlí bezprostředně po předávkování nebo do 2 hodin po požití amlodipinu podstatně snižuje absorpci amlodipinu.

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování přípravkem Sintonyl Combi vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárního systému, včetně pečlivého monitorování činnosti srdce a plic, zvednutí končetin a sledování objemu cirkulujících tekutin a výdeje moči. K obnově tonu cév a krevního tlaku mohou být vhodné vazokonstriční látky, ale za předpokladu, že jejich použití není kontraindikováno. Ke zvrácení účinků blokády kalciových kanálů může být vhodné nitrožilní podání kalcium glukonátu.

Je třeba často kontrolovat hladiny elektrolytů a kreatininu v séru. Pokud dojde k rozvoji hypotenze, je třeba položit pacienta na záda a rychle mu doplnit soli a objem tekutin.

Dialýza k odstranění amlodipinu není vhodná, protože se amlodipin silně váže na proteiny. Dialyzovatelnost olmesartanu a hydrochlorothiazidu není známa.

Není stanoveno, do jaké míry lze olmesartan a hydrochlorothiazid odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté receptoru pro angiotenzin II, blokátory kalciových kanálů a diuretika.

ATC kód: C09DX03

Sintonyn Combi obsahuje kombinaci olmesartan medoxomilu (antagonista receptoru pro angiotenzin II), amlodipin besylátu (blokátor kalciových kanálů) a hydrochlorothiazidu (thiazidové diuretikum). Kombinace těchto tří složek má aditivní antihypertenzní účinek, který umožňuje výraznější snížení krevního tlaku než při použití jednotlivých složek samostatně.

Olmesartan-medoxomil je selektivní antagonist receptoru pro angiotenzin II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. Angiotenzin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou roli v patofyziologii hypertenze. Účinky angiotenzinu II zahrnují vazokonstrikci, stimulaci syntézy a uvolňování aldosteronu, stimulaci srdce a reabsorpci sodíku v ledvinách. Olmesartan blokuje vazokonstrikční působení angiotenzinu II a účinky angiotenzinu II na sekreci aldosteronu, a to bloádou jeho vazby na AT<sub>1</sub> receptor ve tkáních, jako jsou hladká svalovina cév a nadledviny. Účinek olmesartanu je nezávislý na zdroji nebo na cestě syntézy angiotenzinu II. Výsledkem selektivního antagonismu receptorů pro angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) je zvýšení hladiny reninu v plazmě a koncentrací angiotenzinu I a II a mírné snížení koncentrace aldosteronu v plazmě.

Při hypertenzi vyvolává olmesartan medoxomil v závislosti na dávce dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku. Nejsou žádné důkazy o hypotenzii po první dávce, tachyfylaxii v průběhu dlouhodobé léčby ani rebound hypertenzi po náhlém ukončení léčby.

Dávkování olmesartan medoxomilu jednou denně vede k účinnému a hladkému snížení krevního tlaku po celý 24hodinový dávkovací interval. Dávkování jednou denně vyvolává podobné snížení krevního tlaku jako dávkování dvakrát denně při stejné celkové denní dávce.

Při kontinuální léčbě se maximálního snížení krevního tlaku dosahuje přibližně za 8 týdnů od zahájení léčby, ovšem podstatná míra antihypertenzního účinku je pozorována již po 2 týdnech léčby.

Vliv olmesartan medoxomilu na mortalitu a morbiditu dosud není znám.

Randomizovaná studie Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) na 4447 pacientech s diabetem mellitem 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 2 160) pacientů ve skupině s olmesartanem a 9,8% (210 z 2 139) 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 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 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%).

Amlodipin – další komponenta přípravku Sintonyn Combi – je blokátor kalciových kanálů, který inhibuje transmembránový příliv kalciových iontů přes potenciál-dependentní kanály typu L do srdeční svaloviny a hladkých svalů. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak na non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin má relativně vysokou cévní selektivitu, s výraznějším účinkem na buňky hladké svaloviny cév než na buňky srdeční svaloviny. Antihypertenzní účinek amlodipinu vyplývá z přímého relaxačního účinku na hladkou svalovinu arteriálních stěn, který vede ke snížení periferního odporu a tím i krevního tlaku.

Při hypertenzi vyvolává amlodipin v závislosti na dávce dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku. Nejsou žádné důkazy o hypotenzi po první dávce, tachyfylaxi v průběhu dlouhodobé léčby ani rebound hypertenzi po náhlém ukončení léčby.

Po podání terapeutických dávek pacientům s hypertenzí amlodipin účinně snižuje krevní tlak vleže, vsedě i vestoje. Chronické užívání amlodipinu není spojeno s významnými změnami tepové frekvence nebo koncentrace katecholaminů v plazmě. U hypertenzních pacientů s normální renální funkcí snižuje amlodipin podaný v terapeutických dávkách renální vaskulární rezistenci a zvyšuje rychlost glomerulární filtrace a efektivní renální plazmatický průtok beze změn filtrační frakce nebo proteinurie.

Hemodynamické studie u pacientů se srdečním selháním a klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy NYHA II– IV podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nepůsobí zhoršení klinického stavu hodnoceného, což bylo hodnoceno pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinických známek a příznaků.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) koncipovaná k zhodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III–IV léčených srdečními glykosidy, diuretiky a inhibitory ACE prokázala, že amlodipin nezvyšuje riziko mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s následným sledováním (PRAISE-2), která hodnotila amlodipin u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů nebo objektivních nálezů naznačujících ischemické onemocnění, kteří byli léčeni ustálenými dávkami ACE inhibitorů, srdečních glykosidů a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné populaci bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému, přestože nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání oproti placebu.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie morbidit-mortality nazvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) byla provedena, aby porovnála léčbu novějšími léčivými: amlodipin 2,5-10 mg/den (kalciový blokátor) nebo lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor) jako terapie první volby oproti thiazidovým diuretikům, chlortalidonu 12,5-25 mg/den při mírné nebo středně těžké hypertenzi.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let nebo starších bylo randomizováno a sledováno v průměru 4,9 let. Pacienti měli alespoň jeden další rizikový faktor ICHS: infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v anamnéze (> 6 měsíců před zapsáním) nebo dokumentovaná jiná aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5%), diabetes mellitus typu 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiograficky nebo echokardiograficky (20,9%), současné kouření cigaret (21,9%).

Primární endpoint zahrnoval fatální ICHS nebo nefatální infarkt myokardu. Mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem nebyl v primárním endpointu žádný významný rozdíl: RR 0,98, 95% CI (0,90–1,07)  $p=0,65$ . Co se týče sekundárních endpointů, incidence srdečního selhání (složený kombinovaný kardiovaskulární endpoint) byla výrazně vyšší ve skupině léčené amlodipinem v porovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52]  $p<0,001$ ). V celkové mortalitě však významný rozdíl mezi skupinou léčenou amlodipinem a skupinou léčenou chlortalidonem nebyl (RR 0,96 95% CI [0,89–1,02]  $p=0,20$ ).

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů, a tím přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů přibližně v ekvivalentním množství. Diuretickým působením hydrochlorothiazidu se snižuje objem plazmy, zvyšuje se plazmatická aktivita reninu a zvyšuje se sekrece aldosteronu, což následně vede ke zvýšení ztrát draslíku a hydrogenuhličitanů močí a snížení draslíku v séru. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotenzinem II, a proto současné podání antagonisty receptoru pro angiotenzin II má tendenci zvrátit ztráty draslíku vyvolané thiazidovými diuretiky. K nástupu diurézy po podání 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 morbiditu.

### Výsledky klinických studií

Ve 12týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené studii na paralelních skupinách zahrnujících 2492 pacientů (z toho 67 % pacientů bílé rasy) vedla léčba přípravkem Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/25 mg k signifikantně většímu snížení diastolického a systolického krevního tlaku než léčba odpovídajícími dvojkombinacemi: olmesartan medoxomil 40 mg a amlodipin 10 mg; olmesartan medoxomil 40 mg a hydrochlorothiazid 25 mg, popř. amlodipin 10 mg a hydrochlorothiazid 25 mg.

Doplňkový antihypertenzní účinek přípravku Sintonyl Combi 40 mg/10 mg/25 mg v porovnání s analogickými dvojkombinacemi činil -3,8 až -6,7 mmHg u diastolického tlaku vsedě a -7,1 až -9,6 mmHg u systolického tlaku vsedě a objevil se během prvních 2 týdnů.

Podíl pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg u nediabetiků a < 130/80 mmHg u diabetických pacientů), se pohyboval v rozmezí od 34,9% do 46,6% v léčebných skupinách užívajících dvojkombinaci v porovnání s 64,3 % ve skupině užívající Sintonyl Combi 40 mg/10 mg/25 mg.

Ve druhé, dvojitě zaslepené, randomizované studii na paralelních skupinách s 2690 pacienty (99,9 % pacientů bílé rasy) 10týdenní léčba přípravkem Sintonyl Combi (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) vyvolala výrazně větší snížení diastolického a systolického krevního tlaku ve srovnání s léčbou odpovídajícími dvojkombinacemi, 20 mg olmesartan medoxomilu a 5 mg amlodipinu, 40 mg olmesartan medoxomilu a 5 mg amlodipinu a 40 mg olmesartan medoxomilu a 10 mg amlodipinu.

Další vliv přípravku Sintonyl Combi na snížení krevního tlaku ve srovnání s odpovídající dvojkombinací byl mezi -1,3 a -1,9 mmHg pro diastolický tlak v sedě a mezi -2,7 a -4,9 mmHg pro systolický krevní tlak v sedě.

Podíly pacientů, kteří dosáhli v 10. týdnu cíleného krevního tlaku (<140/90 mmHg u nediabetických pacientů a <130/80 mmHg u diabetiků) se pohybovaly od 42,7 % do 49,6 % u skupin pacientů užívajících dvojkombinaci ve srovnání s 52,4 % až 58,8 % pacientů užívajících Sintonyl Combi.

V randomizované, dvojitě zaslepené, add-on studii s 808 pacienty (99,9 % pacientů bílé rasy), kteří nebyli po osmítýdenní léčbě dvoukombinací olmesartan medoxomilu 40 mg a amlodipinu 10 mg dostatečně kompenzováni, léčba přípravkem Sintonyl Combi vedla k dalšímu početnímu snížení krevního tlaku v sedě o -1,8/-1,0 mmHg (léčba přípravkem Sintonyl Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg) a statisticky významnému dalšímu snížení krevního tlaku vsedě o -3,6/-2,8 mmHg při léčbě přípravkem Sintonyl Combi 40 mg/10 mg/25 mg ve srovnání s dvoukombinací olmesartan medoxomilu 40 mg a amlodipinu 10 mg.

Léčba trojkombinací Sintonyl Combi 40 mg/10 mg/25 mg vedla ke statisticky významnému zvýšení procenta osob, které dosáhly cíleného krevního tlaku ve srovnání s léčbou dvoukombinací olmesartan medoxomilu 40 mg a amlodipinu 10 mg (41,3% versus 24,2%), zatímco léčba trojkombinací Sintonyl Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg vedla k početnímu zvýšení procenta osob, které dosáhly cíleného krevního tlaku ve srovnání s léčbou dvoukombinací olmesartan medoxomilu 40 mg a amlodipinu 10 mg (29,5 % versus 24,2 %), u pacientů, kteří nebyli dostatečně kompenzováni při léčbě dvoukombinací.

Antihypertenzní účinek přípravku Sintonyl Combi byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví, a byl podobný u pacientů s diabetem a bez něho.

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, akutní poruchy funkce 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.

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

Současné podání olmesartan medoxomilu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu nemělo u zdravých subjektů klinicky významný dopad na farmakokinetiku jednotlivých komponent.

Po perorálním podání přípravku Sintonyl Combi normálním zdravým dospělým osobám je dosaženo maximální plazmatické koncentrace olmesartanu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu přibližně za 1,5 až 3 h, 6 až 8 h a 1,5 až 2 h v tomto pořadí. Rychlost a rozsah absorpce olmesartan medoxomilu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu z přípravku Sintonyl Combi je stejná jako při podání dvoukombinace olmesartan medoxomilu a amlodipinu společně s jednosložkovou tabletou obsahující hydrochlorothiazid nebo při podání dvoukombinace olmesartan medoxomilu a hydrochlorothiazidu společně s jednosložkovou tabletou obsahující amlodipin při stejné celkové dávce. Potrava nemá vliv na biologickou dostupnost přípravku Sintonyl Combi.

### Olmesartan medoxomil:

#### *Absorpce a distribuce:*

Olmesartan medoxomil je proléčivo. Esterázami ve střevní sliznici a v portální krvi je během absorpce z gastrointestinálního traktu rychle přeměňován na farmakologicky účinný metabolit olmesartan. Žádný intaktní olmesartan medoxomil ani intaktní boční řetězec medoxomilové složky nebyly v plazmě ani v exkretech detekovány. Průměrná absolutní biologická dostupnost olmesartanu z tablet byla 25,6 %.

Průměrné maximální plazmatické koncentrace ( $C_{\max}$ ) olmesartanu je dosaženo během 2 hodin od perorálního podání olmesartan medoxomilu. Koncentrace olmesartanu v plazmě vzrůstá přibližně lineárně se zvyšováním jednotlivé perorální dávky až do 80 mg.

Potrava má jen minimální vliv na biologickou dostupnost olmesartanu, a proto se olmesartan medoxomil může užívat jak s jídlem, tak nezávisle na něm.

Ve farmakokinetice olmesartanu nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly související s pohlavím.

Olmesartan se ve značné míře váže na plazmatické bílkoviny (99,7 %), ale potenciál ke klinicky významným interakcím kvůli vytěšňování z vazby na bílkoviny mezi olmesartanem a jinými současně podávanými léčivými látkami, které se také vysoce váží na plazmatické bílkoviny, je nízký (jak potvrdil nedostatek klinicky významných interakcí mezi olmesartan medoxomilem a warfarinem). Na krevní buňky se olmesartan váže jen v zanedbatelné míře. Průměrný distribuční objem po intravenózním podání je nízký (16–29 litrů).

#### *Biotransformace a eliminace:*

Celková plazmatická clearance olmesartanu byla obvykle 1,3 l/h (CV = 19 %) a ve srovnání s průtokem krve játry (cca 90 l/h) byla relativně pomalá. Po jednorázovém perorálním podání  $^{14}\text{C}$  značeného olmesartan medoxomilu bylo 10–16 % podané radioaktivity vyloučeno v moči (převážná většina v průběhu 24 hodin po podání dávky) a zbývající podíl radioaktivity byl vyloučen stolicí. 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. Nebyly detekovány žádné jiné významné metabolity. Enterohepatální oběh olmesartanu je minimální. Protože se značný podíl olmesartanu vylučuje žlučí, je tento lék kontraindikován u pacientů s obstrukcí žlučových cest (viz bod 4.3).

Terminální eliminační poločas olmesartanu se po opakovaném perorálním podání pohyboval v rozmezí 10 až 15 hodin. Ustáleného stavu bylo dosaženo po 2 až 5 dnech léčby a po 14 dnech opakovaného podávání už nebyla žádná další kumulace patrná. Renální clearance byla přibližně 0,5–0,7 l/h a nebyla závislá na dávce.

#### *Lékové interakce:*

Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin:

Současné užívání 40 mg olmesartan medoxomilu a 3 750 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).

#### Amlodipin:

##### *Absorpce a distribuce:*

Po perorálním podání v terapeutických dávkách se amlodipin dobře vstřebává a jeho maximálních hodnot v krvi je dosaženo za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost byla odhadnuta na 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. In vitro studie ukázaly, že se přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu váže na plazmatické proteiny. Absorpce amlodipinu není ovlivňována současnou konzumací potravy.

##### *Biotransformace a eliminace:*

Konečný biologický poločas eliminace z plasmy je cca 35–50 hodin a odpovídá dávkování jednou denně.

Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, 10 % parentní látky a 60 % metabolitů se vylučuje v moči.

#### Hydrochlorothiazid:

##### *Absorpce a distribuce:*

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

##### *Biotransformace a eliminace:*

Hydrochlorothiazid se u člověka nemetabolizuje a takřka úplně se vylučuje ve formě nezměněné léčivé látky v moči. Zhruba 60 % perorálně podané dávky se vyloučí v nezměněné podobě během 48 hodin. Renální clearance je přibližně 250–300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10–15 hodin.

#### **Farmakokinetika u speciálních populací**

##### *Pediatrická populace:*

Evropská léková agentura zrušila povinnost předkládat výsledky studií s přípravkem Sintonyl Combi ve všech podsouborech pediatrické populace s esenciální hypertenzí.

##### *Starší pacienti (65 let nebo více):*

U pacientů s hypertenzí se AUC olmesartanu v ustáleném stavu zvýšila u starších pacientů (65–75 let) o cca 35 % ve srovnání s mladšími věkovými skupinami, u velmi starých pacientů ( $\geq 75$  let) se zvýšila o cca 44 % (viz bod 4.2).

To může alespoň částečně souviset s průměrným poklesem renální funkce v této skupině pacientů. Doporučený dávkovací režim pro starší osoby je však stejný, ačkoli při zvyšování dávky je zapotřebí opatrnost.

Doba potřebná k dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších pacientů podobná. Clearance amlodipinu má tendenci ke snižování s výsledným zvětšením AUC a prodloužením eliminačního poločasu u starších pacientů. Zvětšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním bylo v souladu s očekáváními pro věkovou skupinu pacientů v této studii (viz bod 4.4).

Omezené údaje naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u starších lidí s hypertenzí v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky.

##### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se AUC olmesartanu v ustáleném stavu zvýšila o 62 %, 82 %, popř. 179 % v tomto pořadí, v porovnání se zdravými dobrovolníky (viz body 4.2 a 4.4). Farmakokinetika olmesartan medoxomilu u pacientů podstupujících hemodialýzu nebyla zkoumána.

Amlodipin je ve značné míře metabolizován na neaktivní metabolity. Deset procent léčivé látky se vylučuje v nezměněné podobě v moči. Změny plazmatické koncentrace amlodipinu nekorelují se stupněm postižení ledvin. Těmto pacientům lze amlodipin podávat v běžných dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný.

Biologický poločas hydrochlorothiazidu je prodloužen u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin.

##### *Porucha funkce jater:*

Po jednorázovém perorálním podání byly hodnoty AUC olmesartanu při mírné popř. středně těžké poruše funkce jater o 6 %, popř. 65 % vyšší než u odpovídajících zdravých dobrovolníků. Nenavázaná frakce olmesartanu u zdravých jedinců, u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater činila za 2 hodiny po podání 0,26%, 0,34% a 0,41 %, v tomto pořadí.

Po opakovaném podávání pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater byla průměrná AUC olmesartanu opět zhruba o 65 % vyšší než u odpovídající skupiny zdravých dobrovolníků. Průměrné hodnoty  $C_{max}$  olmesartanu byly u pacientů s poruchou funkce jater a u zdravých osob podobné. Olmesartan medoxomil nebyl hodnocen u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Co se týče podání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater, k dispozici jsou velmi omezené klinické údaje. U pacientů se zhoršenou funkcí jater je snížena clearance amlodipinu a prodloužen biologický poločas, což vede ke zvýšení AUC přibližně o 40–60 % (viz body 4.2, 4.4).

Porucha funkce jater nemá významný vliv na farmakokinetiku hydrochlorothiazidu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace olmesartan medoxomil/amlodipin/hydrochlorothiazid

Studie toxicity po opakovaném podání u potkanů prokázaly, že kombinované podání olmesartan medoxomilu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu nezesiluje žádnou z dříve hlášených a existujících toxicit jednotlivých léčivých látek, ani neindukuje žádnou novou toxicitu, a nebyly pozorovány žádné toxikologicky synergistické účinky.

Pro přípravek Sintonyl Combi nebyly provedeny žádné doplňkové studie mutagenity, kancerogenity a reprodukční toxicity.

Olmesartan medoxomil

Ve studiích chronické toxicity u potkanů a psů vykázal olmesartan medoxomil podobné účinky na jiné antagonisty receptoru  $AT_1$  a ACE inhibitory: zvýšení močoviny a kreatininu v krvi; 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  $AT_1$  receptoru a ACE inhibitory a mohou být redukovány současným perorálním podáváním chloridu sodného.

Stejně jako u jiných antagonistů  $AT_1$  receptoru bylo zjištěno, že olmesartan medoxomil zvyšuje incidenci chromozomových zlomů v buněčných kulturách *in vitro*, ale nikoli *in vivo*. Celkové údaje z komplexního programu testování genotoxicity naznačují, že olmesartan velmi pravděpodobně nemá genotoxické účinky za podmínek klinického použití.

Olmesartan medoxomil nebyl kancerogenní u potkanů ani u transgenních myší.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů neovlivňoval olmesartan medoxomil plodnost a nebyly zaznamenány ani teratogenní účinky. Po expozici samic v pokročilé fázi březosti a při kojení bylo zaznamenáno snížené přežití potomků a byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky, stejně jako u jiných antagonistů angiotenzinu II. U králíků nebyly zjištěny žádné náznaky fetotoxického účinku.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie provedené na potkanech a myších při podávání dávek přibližně 50krát vyšších než je maximální doporučená dávka pro člověka (počítáno mg/kg) prokázaly opoždění data porodu, prodloužení trvání porodu a snížené přežívání mláďat.

#### Poruchy fertility

Vliv na fertilitu potkanů, kterým byl podáván amlodipin (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (osminásobek\* maximální doporučené dávky pro člověka počítáno 10 mg na mg/m<sup>2</sup>), nebyl zaznamenán. V jiné studii na potkanech, ve které samci potkanů dostávali amlodipin besylát po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou používanou u lidí v mg/kg, byl zjištěn pokles folikuly-stimulujícího hormonu v plasmě a testosteronu a také snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

#### Kancerogenita, mutagenita

U potkanů a myší, kterým byl amlodipin podáván v potravě po dobu 2 let v koncentracích vypočtených tak, aby byly zajištěny denní dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla kancerogenita prokázána. Nejvyšší dávka (pro myši a obdobně pro potkany dvojnásobek\* maximální doporučené klinicky používané dávky 10 mg na mg/m<sup>2</sup>) byla blízká maximální tolerované dávce myší, nikoli však potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádný vliv na geny ani chromosomy spojený s podáváním léčiva.

\*Založeno na váze pacienta 50 kg

#### Hydrochlorothiazid

Studie s hydrochlorothiazidem poskytly nejednoznačné důkazy o genotoxickém nebo kancerogenním účinku u některých experimentálních modelů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Jádro tablety*

- Předbobtnalý kukuřičný škrob
- Mikrokrystalická celulóza
- Koloidní bezvodný oxid křemičitý
- Sodná sůl kroskarmelosy
- Magnesium-stearát

#### *Potah tablety*

- Polyvinylalkohol
- Makrogol 3350
- Mastek
- Oxid titaničitý (E 171)
- Žlutý oxid železitý (E 172)
- Červený oxid železitý (E 172) (pouze potahované tablety 20/5/12,5; 40/10/12,5; 40/10/25)
- Černý oxid železitý (E 172) (pouze potahované tablety 20/5/12,5)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z laminovaného polyamidu/hliníku/polyvinylchloridu/hliníku.

Balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 a 10 x 30 potahovaných tabletách v blistrech.

Balení po 10 x 1, 50 x 1 a 500 x 1 potahovaných tabletách v perforovaných jednodávkových blistrech.

30ml HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, opatřená vnitřním těsněním a silikagelovým vysoušedlem.

Balení po 7 a 30 potahovaných tabletách.

60ml HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, opatřená vnitřním těsněním a silikagelovým vysoušedlem.

Balení po 90 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

1611 Luxembourg

Lucembursko

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

Sintonyn Combi 20 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/544/11-C

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/545/11-C

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/546/11-C

Sintonyn Combi 40 mg/5 mg/25 mg potahované tablety: 58/547/11-C

Sintonyn Combi 40 mg/10 mg/25 mg potahované tablety: 58/548/11-C

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

Datum první registrace: 24. 8. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 10. 2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 1. 2025