

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 20 mg/5 mg potahované tablety

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg potahované tablety

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 20 mg/5 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg olmesartan-medoxomilu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 5,6 mg monohydrátu laktosy.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 11,2 mg monohydrátu laktosy.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/10 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg olmesartan-medoxomilu a 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 11,2 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 20 mg/5 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, hladké potahované tablety.

Průměr tablety: 6,61 mm (rozmezí: 6,4-6,8 mm)

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg potahované tablety

Oranžové, kulaté, hladké potahované tablety

Průměr tablety: 9,1 mm (rozmezí: 8,9-9,3 mm)

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/10 mg, potahované tablety

Červené, kulaté, hladké potahované tablety.

Průměr tablety: 9,1 mm (rozmezí: 8,9-9,3 mm)

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva je určen dospělým pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven olmesartan-medoxomilem nebo amlodipinem v monoterapii (viz bod 4.2 a bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Dospělí*

Doporučené dávkování přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva je 1 tableta denně.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 20 mg/5 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven 20 mg olmesartan-medoxomilu nebo 5 mg amlodipinu v monoterapii.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven přípravkem Olmesartan/Amlodipin Zentiva 20 mg/5 mg.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/10 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven přípravkem Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg.

Před převedením na fixní kombinaci se doporučuje postupná titrace dávek jednotlivých složek. Kde je to klinicky vhodné, lze zvážit přímé převedení z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti užívající tablety s olmesartan-medoxomilem a amlodipinem odděleně mohou být převedeni na přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva obsahující stejné dávky obou látek.

Olmesartan/Amlodipin Zentiva lze užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle.

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

U starších pacientů není obvykle nutné upravovat doporučené dávkování, ale zvyšování dávky musí být prováděno opatrně (viz bod 4.4 a 5.2).

Pokud je třeba titrovat až na maximální dávku 40 mg olmesartan-medoxomilu denně, je třeba pečlivě kontrolovat pacientovi krevní tlak.

#### *Porucha funkce ledvin*

Maximální dávka olmesartan-medoxomilu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 20–60 ml/min) je 20 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně, a to z důvodu nedostatku zkušeností s vyšším dávkováním u této skupiny pacientů. Podávání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) se nedoporučuje (viz bod 4.4, 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje kontrolovat hladiny draslíku a kreatininu.

#### *Porucha funkce jater*

Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva podáván s opatrností (viz bod 4.4, 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje začínat dávkou 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně, maximální dávka nesmí překročit 20 mg jednou denně. U pacientů s poruchou funkce jater, kteří již užívají diuretika a/nebo jiná antihypertenziva, se doporučuje pečlivé kontrolování krevního tlaku a funkce ledvin. Zkušenosti s podáním olmesartan-medoxomilu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater nejsou.

Stejně jako u ostatních antagonistů kalcia je poločas amlodipinu prodloužen u pacientů s poruchou funkce jater a doporučení pro dávkování nebyla stanovena. Proto má být přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva podáván těmto pacientům s opatrností. Farmakokinetika amlodipinu při těžké poruše funkce jater nebyla studována. Léčba pacientů s poruchou funkce jater má být zahajována nejnižší dávkou amlodipinu, která by se poté měla pomalu titrovat. Požívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva pacienty s těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva nebyla u dětí a dospívajících ve věku pod 18 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Tablety mají být polykány a zapíjeny dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Tablety se nesmí žvýkat a mají být užívány každý den ve stejnou dobu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y), na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Závažná porucha funkce jater a obstrukce žlučových cest (viz bod 5.2)

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

Vzhledem k obsahu amlodipinu je přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva kontraindikován také u pacientů s:

- závažnou hypotenzí
- šokem (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukcí výtokového traktu levé srdeční komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

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

#### Pacienti s hypovolemií nebo deplecí sodíku

U pacientů s nedostatkem tekutin a/nebo sodíku v důsledku intenzivní léčby diuretiky, omezení soli ve stravě, průjmu nebo zvracení se může objevit symptomatická hypotenze, zejména po první dávce. Před podáním přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva se doporučuje úprava takového stavu nebo pečlivé sledování pacienta lékařem na počátku léčby.

#### Jiné stavy se stimulací systému renin-angiotensin-aldosteron

U pacientů, jejichž tonus cév a funkce ledvin závisí převážně na činnosti systému renin-angiotensin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo základním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba jinými léčivými přípravky ovlivňujícími tento systém, např. antagonisty angiotensinu II, spojena s akutní hypotenzí, azotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin.

#### Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou renální arterie jediné fungující ledviny léčeni přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, je u těchto pacientů zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience.

#### Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

Pokud užívají přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva pacienti s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelné kontrolování hladiny draslíku a kreatininu v séru. Podávání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva pacientům se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) se nedoporučuje (viz bod 4.2, 5.2). S podáváním přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva pacientům po nedávné transplantaci ledvin nebo pacientům s poruchou funkce ledvin v terminální fázi (tj. clearance kreatininu <12 ml/min) nejsou zkušenosti.

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Existují důkazy, že současné užívání ACE inhibitorů, antagonistů angiotensinu II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS současným užitím ACE inhibitorů, antagonistů angiotensinu II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5 a 5.1).

Pokud je terapie duální bloádou považována za naprosto nezbytnou, má být podávána pod dohledem specialisty a za častého a pečlivého monitorování funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevního tlaku. Pacienti s diabetickou nefropatií by neměli současně užívat ACE inhibitory a antagonisty angiotensinu II.

#### Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater jsou vystaveni působení amlodipinu a olmesartan-medoxomilu ve zvýšené míře (viz bod 5.2). Je-li přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva podáván pacientům s lehkým až středně těžkou poruchou funkce jater, je třeba těmto pacientům věnovat pozornost.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nesmí dávka olmesartan-medoxomilu překročit 20 mg (viz bod 4.2). U pacientů s poruchou funkce jater má být podávání amlodipinu zahajováno dávkou na dolní hranici dávkového rozmezí a zahajování léčby i zvyšování dávky musí být prováděno opatrně. Podávání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva pacientům se těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Hyperkalemie

Stejně jako u jiných antagonistů angiotensinu II a ACE inhibitorů se v průběhu léčby může objevit hyperkalemie, zejména při poškození funkce ledvin a/nebo srdečním selhání (viz bod 4.5). U takto ohrožených pacientů se doporučuje pečlivé sledování hladin draslíku v séru.

Současné podávání doplňků draslíku, kalium šetřících diuretik, náhrad solí obsahujících draslík nebo jiných léčivých přípravků, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin atd.), musí být prováděno s opatrností a za častého kontrolování hladin draslíku.

#### Lithium

Stejně jako u jiných antagonistů angiotensinu II se současné užívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva a lithia nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

Protože přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva obsahuje amlodipin, je stejně jako u všech ostatních vazodilatancií u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na léčbu antihypertenzivy působícími inhibici systému renin-angiotensin-aldosteron. Proto se podávání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva těmto pacientům nedoporučuje.

#### Srdeční selhání

U citlivých jedinců lze v důsledku inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron očekávat změny funkce ledvin. U pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž ledvinové funkce by mohly záviset na činnosti systému renin-angiotensin-aldosteron, byla léčba ACE inhibitory a antagonisty receptoru pro angiotensin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo úmrtím.

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii byl amlodipin podáván pacientům se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV). Hlášená incidence pulmonálního edému byla vyšší ve skupině užívající amlodipin než ve skupině užívající placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu, musí být podávány opatrně pacientům s městnavým srdečním selháním, protože by mohly zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Intestinální angioedém

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

### Sprue-like enteropatie

Několik měsíců až let po zahájení léčby byl velmi vzácně u pacientů užívajících olmesartan 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 je vyloučena jiná etiologie, měl by být olmesartan vysazen a léčba olmesartanem nemá být obnovena. Pokud do týdne po vysazení průjem neustane, doporučuje se konzultace s dalším specialistou (např. gastroenterologem).

### Etnické rozdíly

Stejně jako u všech ostatních antagonistů angiotensinu II může být antihypertenzní působení přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva u černošských pacientů poněkud nižší než u jiných pacientů, zřejmě vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

### Starší pacienti

U starších pacientů se má zvyšování dávky provádět s opatrností (viz bod 5.2).

### Těhotenství

Terapie antagonisty angiotensinu II nesmí být započata v těhotenství. Pokud není pokračování léčby antagonisty angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky, které chtějí otěhotnět, mají být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil při užívání v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, léčba antagonisty angiotensinu II musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz bod 4.3 a 4.6).

### Jiné

Stejně jako u jiných antihypertenziv může prudký pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

### Upozornění na pomocné látky

Přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva potahované tablety obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

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

### Možné interakce vztahující se k souběžnému užívání s přípravkem Olmesartan/Amlodipin Zentiva

#### Interakce, které je třeba brát v úvahu při souběžném užívání

##### *Jiná antihypertenziva*

Antihypertenzní účinek přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva může být zvýšen souběžným užíváním jiných antihypertenziv (např. alfa-blokátorů, diuretik).

#### Potenciální interakce vztahující se ke olmesartan-medoxomilu obsaženému v přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva

##### Souběžné užívání se nedoporučuje

##### *ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II nebo aliskiren*

Data z klinických studií data ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) při kombinovaném užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí výskytu nežádoucích účinků jako je hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (vč. akutního selhání ledvin) ve srovnání s terapií pouze jednou látkou působící na RAAS. (viz bod 4.3, 4.4 a 5.1).

### Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku

Současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku, náhrad solí obsahujících draslík nebo jiných léčivých přípravků, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. heparin, ACE inhibitory), by mohlo vést ke zvýšení draslíku v séru (viz bod 4.4). Pokud mají být v kombinaci s přípravkem Olmesartan/Amlodipin Zentiva předepsány léčivé přípravky, které ovlivňují hladinu draslíku, doporučuje se sledování hladiny draslíku v séru.

### Lithium

Při souběžném podávání lithia s ACE inhibitory a vzácně s antagonisty angiotensinu II bylo hlášeno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Proto se souběžné užívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva a lithia nedoporučuje (viz bod 4.4). Ukáže-li se, že souběžné užívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva a lithia je nutné, doporučuje se pečlivé sledování hladiny lithia v séru.

### Souběžné užívání vyžadující opatrnost

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů COX-2, acetylsalicylové kyseliny (> 3 g/den) a neselektivních NSAID*

Pokud jsou antagonisté angiotensinu II podávány souběžně s NSAID, může dojít k oslabení antihypertenzního působení. Navíc souběžné užívání antagonistů angiotensinu II a NSAID by mohlo zvýšit riziko zhoršení funkce ledvin a mohlo by vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se při zahajování takové současné léčby doporučuje sledování funkcí ledvin a přiměřená hydratace pacienta.

### Sekvestrant žlučových kyselin kolesevelam

Současné užívání sekvestrantu žlučových kyselin kolesevelam-hydrochloridu snižuje systémovou expozici a maximální koncentraci olmesartanu v plasmě a snižuje  $t_{1/2}$ .

Podání olmesartan-medoxomilu nejméně 4 hodiny před dávkou kolesevelam-hydrochloridu snižuje účinek lékové interakce. Doporučuje se tedy olmesartan-medoxomil podávat nejméně 4 hodiny před kolesevelam-hydrochloridem (viz bod 5.2.).

### Další informace

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

Olmesartan-medoxomil neměl významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu ani na farmakokinetiku digoxinu. Souběžné podávání olmesartan-medoxomilu s pravastatinem nemělo u zdravých dobrovolníků klinicky významný vliv na farmakokinetiku žádné z látek.

Olmesartan neměl *in vitro* klinicky významný inhibiční účinek na enzymy lidského cytochromu P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 a neměl žádný nebo měl minimální indukční účinek na aktivitu cytochromu P450 u potkanů. Klinicky významné interakce mezi olmesartanem a léčivými přípravky metabolizovanými výše zmíněnými enzymy cytochromu P450 se nepředpokládají.

### Možné interakce vztahující se k amlodipinu obsaženému v přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva

#### Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

##### *Inhibitory CYP3A4*

Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erytromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) by mohlo vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinický důsledek těchto farmakokinetických změn by mohl být výraznější ve stáří. Existuje zvýšené riziko hypotenze. Proto se doporučuje důkladné sledování pacientů a případně úprava dávky.

##### *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.

Užívání amlodipinu s grapefruity nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu by mohla být u některých pacientů zvýšena, což by mohlo vést ke zvýšení hypotenzivního účinku.

#### *Dantrolen (infúze)*

U zvířat jsou ve spojitosti s hyperkalemií po podání verapamilu a i.v. dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje vyhnout se současnému podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při zvládání maligní hypertermie.

#### Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Antihypertenzní účinek amlodipinu zvyšuje účinek dalších antihypertenziv. Ve studiích klinických interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

#### *Simvastatin*

Současné užívání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vyústilo v 77% zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání s případy, kdy byl simvastatin podáván samostatně. U pacientů užívajících amlodipin omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně.

#### *Takrolimus*

Souběžné podávání takrolimu s amlodipinem zvyšuje riziko nárůstu hladiny takrolimu v krvi. Podávání amlodipinu pacientům léčeným takrolimem vyžaduje tedy sledování hladiny takrolimu v krvi a případné přizpůsobení dávky tak, aby se předešlo toxickému účinku 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 Olmesartan/Amlodipin Zentiva s cyklosporinem může zvýšit expozici cyklosporinu. Při současném užívání je potřeba sledovat hladinu cyklosporinu; může být nutné i snížení dávky cyklosporinu.

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

### Těhotenství (viz bod 4.3)

O užívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva těhotnými pacientkami nejsou údaje. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem Olmesartan/Amlodipin Zentiva provedeny.

#### *Olmesartan-medoxomil*

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

Epidemiologické údaje týkající se rizika teratogenity po užívání ACE inhibitorů v prvním trimestru těhotenství nebyly průkazné, malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Epidemiologické údaje z kontrolovaných studií týkajících se rizik užívání antagonistů angiotensinu II chybí, ale pro tuto skupinu léků může existovat podobné riziko. Pokud není pokračování léčby blokátory angiotensinu považováno za nezbytné, pacientky, které plánují otěhotnět, musí být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba antagonisty angiotensinu II musí být ihned ukončena, a je-li to potřebné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je prokázáno, že užívání antagonistů angiotensinu II v druhém a třetím trimestru těhotenství indukuje u lidí fetotoxicitu (pokles renálních funkcí, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud byla žena vystavena působení antagonistů angiotensinu II ve druhém trimestru či později, doporučuje se ultrazvukové vyšetření lebky a funkcí ledvin.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty angiotensinu II, musí být pečlivě sledováni kvůli hypotenzii (viz bod 4.3 a 4.4).

#### Amlodipin

Údaje získané od omezeného počtu exponovaných těhotných žen neprokazují, že amlodipin nebo jiní antagonisté kalcia mají škodlivý vliv na zdraví plodu. Existuje však riziko prolongovaného porodu.

Proto se užívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje a je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Olmesartan se vylučuje do mléka samic potkanů. Avšak není známo, zda olmesartan prostupuje 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.

V období kojení se užívání přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva nedoporučuje a preferuje se alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem v období kojení, a to zejména pokud je kojeno novorozené nebo předčasně narozené dítě.

#### Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinická data týkající se možného vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečná. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

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

Přípravek Olmesartan/Amlodipin Zentiva má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U pacientů užívajících antihypertenziva se může příležitostně objevit závrať, bolest hlavy, nauzea nebo únava, které mohou zhoršit jejich schopnost reagovat. Opatrnost se doporučuje zejména na počátku léčby.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Olmesartan-medoxomil / amlodipin

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby olmesartan-medoxomilem / amlodipinem jsou periferní edém (11,3 %), bolest hlavy (5,3 %) a závrať (4,5 %).

Nežádoucí účinky olmesartan-medoxomilu / amlodipinu z klinických studií, poregistračních studií bezpečnosti a spontánního hlášení jsou shrnuty v tabulce uvedené níže spolu s nežádoucími účinky samotných složek olmesartan-medoxomilu a amlodipinu podle známého bezpečnostního profilu těchto látek.

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků se používá následující terminologie: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost		
		kombinace Olmesartan/Amlodipin	Olmesartan	Amlodipin



Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie	-	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	-	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce/Přecitlivělost na lék	Vzácné	-	Velmi vzácné
	Anafylaktická reakce	-	Méně časté	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	-	-	Velmi vzácné
	Hyperkalemie	Méně časté	Vzácné	-
	Hypertriglyceridemie	-	Časté	-
	Hyperurikemie	-	Časté	-
Psychiatrické poruchy	Zmatenost	-	-	Vzácné
	Deprese	-	-	Méně časté
	Nespavost	-	-	Méně časté
	Podrážděnost	-	-	Méně časté
	Pokles libida	Méně časté	-	-
	Změny nálady (včetně úzkosti)	-	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Časté	Časté
	Dysgeuzie	-	-	Méně časté
	Extrapiramidální porucha	-	-	Není známo
	Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté (především na začátku léčby)
	Hypertonie	-	-	Velmi vzácné
	Hypestezie	Méně časté	-	Méně časté
	Letargie	Méně časté	-	-
	Parestzie	Méně časté	-	Méně časté
	Periferní neuropatie	-	-	Velmi vzácné
	Posturální závrať	Méně časté	-	-
	Poruchy spánku	-	-	Méně časté
	Somnolence	-	-	Časté
	Synkopa	Vzácné	-	Méně časté
	Třes	-	-	Méně časté
Poruchy oka	Porucha vidění (včetně diplopie)	-	-	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	-	-	Méně časté
	Vertigo	Méně časté	Méně časté	-
Srdeční poruchy	Angina pectoris	-	Méně časté	Méně časté (včetně agravace anginy pectoris)

	Arytmie (včetně bradykardie, komorová tachykardie a fibrilace síní)	-	-	Méně časté
	Infarkt myokardu	-	-	Velmi vzácné
	Palpitace	Méně časté	-	Časté
	Tachykardie	Méně časté	-	-
Cévní poruchy	Zrudnutí	Vzácné	-	Časté
	Hypotenze	Méně časté	Vzácné	Méně časté
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	-	-
	Vaskulitida	-	-	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchitida	-	Časté	-
	Kašel	Méně časté	Časté	Méně časté
	Dyspnoe	Méně časté	-	Časté
	Faryngitida	-	Časté	-
	Rinitida	-	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	-	Časté	Časté
	Střevní změny (včetně průjmu a zácpy)	-	-	Časté
	Zácpa	Méně časté	-	-
	Průjem	Méně časté	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	-	Méně časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté	Časté
	Gastritida	-	-	Velmi vzácné
	Gastroenteritida	-	Časté	-
	Gingivální hyperplazie	-	-	Velmi vzácné
	Intestinální angioedém	-	Vzácné	-
	Nauzea	Méně časté	Časté	Časté
	Pankreatitida	-	-	Velmi vzácné
	Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	-
	Bolest v nadbřišku	Méně časté	-	-
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení jaterních enzymů	-	Časté	Velmi vzácné (většinou odpovídající cholestáze)
	Hepatitida	-	-	Velmi vzácné
	Žloutenka	-	-	Velmi vzácné
	Autoimunitní hepatitida*	-	Není známo	-

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alergická dermatitida	-	Méně časté	-
	Alopecie	-	-	Méně časté
	Angioneurotický edém	-	Vzácné	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	-	-	Velmi vzácné
	Exantém	-	Méně časté	Méně časté
	Exfoliativní dermatitida	-	-	Velmi vzácné
	Hyperhidróza	-	-	Méně časté
	Fotosensitivita	-	-	Velmi vzácné
	Pruritus	-	Méně časté	Méně časté
	Purpura	-	-	Méně časté
	Quinckeho edém	-	-	Velmi vzácné
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Změna barvy kůže	-	-	Méně časté
	Stevens-Johnsonův syndrom	-	-	Velmi vzácné
	Kopřivka	Vzácné	Méně časté	Méně časté
	Toxická epidermální nekrolýza	-	-	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok kotníků	-	-	Časté
	Artalgie	-	-	Méně časté
	Artritida	-	Časté	-
	Bolest zad	Méně časté	Časté	Méně časté
	Svalové spasmy	Méně časté	Vzácné	Časté
	Myalgie	-	Méně časté	Méně časté
	Bolest končetin	Méně časté	-	-
	Bolest kostí	-	Časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin	-	Vzácné	-
	Hematurie	-	Časté	-
	Zvýšená frekvence močení	-	-	Méně časté
	Poruchy močení	-	-	Méně časté
	Nykturie	-	-	Méně časté
	Polakisurie	Méně časté	-	-
	Ledvinová nedostatečnost	-	Vzácné	-
	Infekce močových cest	-	Časté	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce/impotence	Méně časté	-	Méně časté
	Gynekomastie	-	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Méně časté	Méně časté	Časté
	Bolest na hrudi	-	Časté	Méně časté
	Edém obličeje	Vzácné	Méně časté	-
	Únava	Časté	Časté	Časté
	Příznaky podobné chřipce	-	Časté	-

	Letargie	-	Vzácné	-
	Malátnost	-	Méně časté	Méně časté
	Edém	Časté	-	Velmi časté
	Bolest	-	Časté	Méně časté
	Periferní edém	Časté	Časté	-
	Edém s tvorbou dolíčků	Časté	-	-
Vyšetření	Zvýšení kreatininu v krvi	Méně časté	Vzácné	-
	Zvýšení kreatinin fosfokinázy v krvi	-	Časté	-
	Snížení draslíku v krvi	Méně časté	-	-
	Zvýšení močoviny v krvi	-	Časté	-
	Zvýšení kyseliny močové v krvi	Méně časté	-	-
	Zvýšení gamaglutamyltransferázy v krvi	Méně časté	-	-
	Snížení tělesné hmotnosti	-	-	Méně časté
	Zvýšení tělesné hmotnosti	-	-	Méně časté

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

V časové souvislosti s užíváním antagonistů angiotensinu II byly hlášeny jednotlivé případy rhabdomyolýzy. U pacientů léčených amlodipinem byly hlášeny jednotlivé případy extrapyramidálního syndromu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Zkušenosti s předávkováním kombinací olmesartan/amlodipin nejsou. Nejpravděpodobnějšími účinky olmesartan-medoxomilu při předávkování jsou hypotenze a tachykardie; při stimulaci parasymptiku (vagu) by se mohla objevit bradykardie. Při předávkování amlodipinem lze očekávat nadměrnou periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí a možnou reflexní tachykardií. Hlášena byla výrazná, potenciálně dlouhotrvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s možným fatálním vyústěním.

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.

### Opatření

Pokud k požití došlo v nedávné době, v úvahu může připadat výplach žaludku. U zdravých jedinců bylo prokázáno, že podání živočišného uhlí ihned nebo do 2 hodin po požití amlodipinu značně snižuje absorpci amlodipinu.

Při klinicky významné hypotenzi v důsledku předávkování kombinací olmesartan/amlodipin je nutná aktivní podpora kardiovaskulárního systému včetně pečlivého sledování funkcí srdce a plic, zvednutí končetin a sledování objemu cirkulujících tekutin a vyloučené moči.

Při obnově tonu cév a krevního tlaku může být prospěšné podání vazokonstrikční látky, a to za předpokladu, že k jejímu použití není žádná kontraindikace. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být užitečné při snaze zvrátit účinek blokády kalciových kanálů.

Protože amlodipin se značně váže na proteiny, dialýza není pravděpodobně přínosná. Dialyzovatelnost olmesartan-medoxomilu není známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, antagonisté angiotensinu II a blokátory kalciových kanálů (ARBs), kombinace, ATC kód: C09DB02

#### Mechanismus účinku

Olmesartan/Amlodipin Zentiva je kombinací antagonisty angiotensinu II, olmesartan-medoxomilu, a blokátoru kalciových kanálů, amlodipin-besilátu. Kombinace těchto léčivých látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak více než samotně podávané jednotlivé složky.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Olmesartan/amlodipin*

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním, která trvala 8 týdnů a do které bylo zařazeno 1940 pacientů (71 % bělošských pacientů a 29 % pacientů jiného původu), léčba každou dávkou kombinace olmesartan/amlodipin vedla k významně výraznějšímu snížení diastolického a systolického krevního tlaku než léčba příslušnými látkami v monoterapii.

Průměrná změna systolického/diastolického krevního tlaku byla závislá na dávce: -24/-14 mmHg (kombinace 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (kombinace 40 mg/5 mg) a -30/-19 mmHg (kombinace 40 mg/10 mg).

Olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg snížil systolický/diastolický krevní tlak vsedě o dalších 2,5/1,7 mmHg oproti olmesartan/amlodipinu 20 mg/5 mg. Obdobně olmesartan/amlodipin 40 mg/10 mg snížil systolický/diastolický krevní tlak vsedě o dalších 4,7/3,5 mmHg oproti olmesartan/amlodipinu 40 mg/5 mg.

Procento pacientů, u kterých bylo dosaženo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg u pacientů bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientů s diabetem), bylo 42,5 %, 51,0 % a 49,1 % u olmesartan/amlodipinu 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, respektive 40 mg/10 mg.

Většina antihypertenzního účinku olmesartan/amlodipinu bylo obvykle dosaženo již v prvních dvou týdnech léčby.

Druhá dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie hodnotila účinnost přidání amlodipinu při léčbě bělošských pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven osmitýdenní monoterapií 20 mg olmesartan-medoxomilu.

U pacientů, kteří pokračovali v užívání pouze 20 mg olmesartan-medoxomilu, se systolický/diastolický krevní tlak po dalších osmi týdnech léčby snížil o -10,6/-7,8 mmHg. Přidání 5

mg amlodipinu po dobu osmi týdnů snížilo systolický/diastolický krevní tlak o -16,2/-10,6 mmHg ( $p = 0,0006$ ).

Procento pacientů, u kterých bylo dosaženo cílového krevního tlaku ( $< 140/90$  mmHg u pacientů bez diabetu a  $< 130/80$  mmHg u pacientů s diabetem), bylo 44,5 % u kombinace 20 mg/5 mg v porovnání s 28,5 % ve skupině užívající 20 mg olmesartan-medoxomilu.

Další studie hodnotila přidání různých dávek olmesartan-medoxomilu při léčbě bělošských pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven osmitýdenní monoterapií 5 mg amlodipinu.

U pacientů, kteří pokračovali v užívání pouze 5 mg amlodipinu, se systolický/diastolický krevní tlak po dalších osmi týdnech léčby snížil o -9,9/-5,7 mmHg. Přidání 20 mg olmesartan-medoxomilu snížilo systolický/diastolický krevní tlak o -15,3/-9,3 mmHg, přidání 40 mg olmesartan-medoxomilu snížilo systolický/diastolický krevní tlak o -16,7/-9,5 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Procento pacientů, u kterých bylo dosaženo cílového krevního tlaku ( $< 140/90$  mmHg u pacientů bez diabetu a  $< 130/80$  mmHg u pacientů s diabetem), bylo 29,9 % ve skupině, která pokračovala v užívání pouze 5 mg amlodipinu, a 53,5 % ve skupině užívající olmesartan/amlodipin 20 mg/5 mg, resp. 50,5 % ve skupině užívající olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg.

Randomizovaná data porovnávající u pacientů s nekompenzovanou hypertenzí užívání středně vysoké dávky olmesartan/amlodipinu s užíváním maximální dávky amlodipinu nebo olmesartanu v monoterapii nejsou k dispozici.

Tři studie potvrdily, že účinek olmesartan/amlodipinu na snižování krevního tlaku při podání jednou denně přetrvává po celý dávkovací interval, tj. 24 hodin, přičemž poměr through-to-peak byl 71 % až 82 % systolické a diastolické odpovědi a 24hodinová účinnost byla potvrzena ambulantním monitorováním krevního tlaku.

Antihypertenzní účinek olmesartan/amlodipinu se téměř nelišil v závislosti na věku a pohlaví. Srovnatelný antihypertenzní účinek byl také zaznamenán u pacientů s diabetem a bez diabetu.

Ve dvou otevřených nerandomizovaných rozšířených studiích byla přetrvávající účinnost olmesartan/amlodipinu 40 mg/5 mg potvrzena po jednom roce užívání u 49–67 % pacientů.

#### *Olmesartan-medoxomil*

Olmesartan-medoxomil, který je součástí přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva, je selektivním antagonistou receptoru typu 1 (AT1) pro angiotensin II. Olmesartan-medoxomil se rychle přeměňuje na farmakologicky účinný metabolit, olmesartan. Angiotensin II je primárně vazoaktivním hormonem systému renin-angiotensin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze.

Účinky angiotensinu II zahrnují vazokonstrikci, stimulaci syntézy a uvolňování aldosteronu, stimulaci srdce a reabsorpci sodíku v ledvinách. Olmesartan potlačuje vazokonstrikční účinek angiotensinu II a jeho vliv na sekreci aldosteronu bloádou jeho vazby na AT1 receptor ve tkáních včetně hladké svaloviny cév a nadledvinek. Účinek olmesartan nezávisí na zdroji a cestě syntézy angiotensinu II. Selektivní antagonismus receptorů pro angiotensin II (AT1) olmesartanem způsobuje zvýšení hladin reninu a koncentrací angiotensinu I a II v plasmě a pokles plasmatické koncentrace aldosteronu.

Při hypertenzi vede účinek olmesartan-medoxomilu k dlouhodobému, na dávce závislému snížení arteriálního krevního tlaku. Hypotenze po první dávce, tachyfylaxe při dlouhodobé léčbě ani rebound hypertenze po náhlém ukončení léčby nebyly zaznamenány.

Při podávání jednou denně pacientům s hypertenzí vyvolává olmesartan-medoxomil účinné a plynulé snížení krevního tlaku po celý 24hodinový dávkovací interval. Podávání jednou denně způsobuje podobný pokles krevního tlaku jako podávání dvakrát denně při stejné celkové denní dávce.

Při trvalé léčbě je maximálního snížení krevního tlaku antihypertenzní dosaženo do 8 týdnů po zahájení, ale podstatné snížení krevního tlaku je pozorováno již po 2 týdnech léčby. Vliv olmesartan-medoxomilu na mortalitu a morbiditu dosud není znám.

Randomizovaná studie Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria (ROADMAP) se 4447 pacienty s diabetes mellitus 2. typu, normoalbuminurií a nejméně jedním dalším rizikovým kardiovaskulárním faktorem sledovala, zda léčba olmesartanem může oddálit nástup mikroalbuminurie. Medián sledování byl 3,2 let a pacienti v této době užívali olmesartan nebo placebo jako přídatnou léčbu k jiným antihypertenzivům, s výjimkou ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II.

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

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

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

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 %) (HR 0,97 (95% CI 0,75 až 1,24);  $p=0,791$ ). Kombinovaný sekundární kardiovaskulární cílový parametr byl pozorován u 40 pacientů léčených olmesartan (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*

Amlodipin, který je součástí přípravku Olmesartan/Amlodipin Zentiva, je blokátorem kalciových kanálů, který inhibuje transmembránový přestup iontů vápníku skrze kanály L-typu závislé na potenciálu v srdci a hladké svalovině. Experimentální data ukazují, že amlodipin se váže na dihydropyridinová i nedihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin je relativně selektivní vůči cévám a tedy na buňky hladké svaloviny cév účinkuje více než na buňky srdečního svalu. Antihypertenzní účinek amlodipinu se odvozuje od přímého relaxačního působení na hladkou svalovinu arterií, což vede ke snížení periferního odporu a tím i krevního tlaku.

U pacientů s hypertenzí amlodipin způsobuje dlouhodobé snížení arteriálního krevního tlaku závislé na dávce. Hypotenze po první dávce, tachyfylaxe při dlouhodobé léčbě ani rebound hypertenze po náhlém ukončení léčby nebyly zaznamenány.

Po podání terapeutických dávek pacientům s hypertenzí vyvolává amlodipin účinné snížení krevního tlaku, a to v poloze v leže, v sedě i ve stoje. Dlouhodobé užívání amlodipinu není spojeno s významnými změnami srdeční frekvence nebo hladiny katecholaminů v plasmě. U pacientů s hypertenzí a normálními funkcemi ledvin snižují terapeutické dávky amlodipinu renální vaskulární rezistenci a zvyšují rychlost glomerulární filtrace a efektivní průtok plasmy ledvinami, aniž by se měnila filtrační frakce nebo proteinurie.

Ve studiích hemodynamiky u pacientů se srdečním selháním a v klinických studiích založených na námaňových testech, kterým byly podrobeni pacienti se srdečním selháním NYHA II-IV, bylo zjištěno, že amlodipin nezpůsobuje zhoršení klinického stavu, což bylo posuzováno podle snášenlivosti cvičení, ejekční frakce levé komory a klinických známek a příznaků.

V placebem kontrolované studii (PRAISE), která byla navržena pro zhodnocení pacientů se srdečním selháním NYHA III-IV léčených digoxinem, diuretiky a ACE inhibitory, bylo prokázáno, že amlodipin nezvyšuje u pacientů se srdečním selháním riziko mortality ani kombinované riziko mortality a morbidoty.

V následné dlouhotrvající, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo objektivních nálezů svědčících pro probíhající ischemickou chorobu, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný účinek na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. U stejné populace byl amlodipin spojován se zvýšeným počtem hlášení plicního edému, navzdory absenci podstatných rozdílů v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Studie léčby pro prevenci infarktu myokardu (ALLHAT): Randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidoty-mortality nazvaná Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) byla provedena k porovnání novějších lékových terapií: amlodipinu 2,5-10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/d (ACE inhibitor) jako léků první volby oproti thiazidovým diuretikům, chlortalidonu 12,5-25 mg/d při mírné až středně závažné hypertenzi.

Celkem 33357 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 včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (>6 měsíců před zařazením) nebo dokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5%), diabetes mellitus typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovaná elektrokardiograficky nebo echokardiograficky (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9%).

Primární cílový parametr byl složen z fatální ischemické choroby srdeční nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl žádný významný rozdíl mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Mezi sekundárními sledovanými cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) výrazně vyšší ve skupině amlodipinu v porovnání se skupinou chlortalidonu (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Avšak v mortalitě z jakékoliv příčiny nebyl významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlortalidonu (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie,



akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu II. Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo antagonistů angiotensinu II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, 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 skupině užívající placebo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Olmesartan/amlodipin

Po perorálním podání olmesartan/amlodipinu je dosaženo jeho maximálních koncentrací v plasmě za 1,5–2 hodiny, resp. 6–8 hodin. Rychlost a rozsah absorpce olmesartan/amlodipinu odpovídá rychlosti a rozsahu absorpce po užití tablet obou látek samostatně. Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost olmesartan/amlodipinu.

### Olmesartan-medoxomil

#### *Absorpce a distribuce*

Olmesartan-medoxomil je proléčivo. Během absorpce z gastrointestinálního traktu je rychle přeměňován esterázami ve střevní sliznici a v portální krvi na farmakologicky účinný metabolit olmesartan. V plasmě ani exkretech nebyl objeven žádný nezměněný olmesartan-medoxomil nebo nezměněný postranní řetězec medoxomilové složky. Průměrná absolutní biologická dostupnost olmesartanu z tabletové formy byla 25,6 %.

Průměrné maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) olmesartanu v plasmě je dosaženo přibližně do 2 hodin po perorálním podání olmesartan-medoxomilu a koncentrace olmesartanu v plasmě se zvyšuje přibližně lineárně se zvyšující se jednotlivou perorální dávkou až do cca 80 mg.

Potrava má minimální vliv na biologickou dostupnost olmesartanu, a proto olmesartan-medoxomil smí být podáván s jídlem i nezávisle na jídle. Ve farmakokinetice olmesartanu nebyly pozorovány klinicky významné pohlavími rozdíly.

Olmesartan se silně váže na plasmatické proteiny (99,7 %), avšak potenciál pro klinicky významné interakce způsobené vytěsněním z vazby na proteiny mezi olmesartanem a jinými souběžně podávanými léčivými látkami, které se také velmi vážou na plasmatické proteiny, je nízký (což bylo potvrzeno nepřítomností klinicky významných interakcí mezi olmesartan-medoxomilem a warfarinem). Vazba olmesartanu na krevní buňky je zanedbatelná. Průměrný distribuční objem po intravenózním podání je malý (16–29 l).

#### *Biotransformace a eliminace*

Celková clearance olmesartanu z plasmy byla typicky 1,3 l/h (CV 19 %) a ve srovnání s průtokem krve játry byla relativně pomalá (cca 90 l/hod). Po jednorázovém perorálním podání olmesartan-medoxomilu označeného uhlíkem  $^{14}C$  se 10–16 % podané radioaktivity vyloučilo ledvinami (převážná většina do 24 hodin po podání dávky) a zbytek objevené radioaktivity se vyloučil stolicí. Na základě systémové dostupnosti 25,6 % lze spočítat, že vstřebaný olmesartan se vylučuje jak ledvinami (cca 40 %) tak hepatobiliární cestou (cca 60 %). Všechna objevená radioaktivita byla identifikována jako olmesartan. Žádný jiný významný metabolit nebyl zaznamenán. Enterohepatální oběh olmesartanu je minimální. Protože velký podíl olmesartanu se vylučuje ve žluči, je podání pacientům s obstrukcí žlučových cest kontraindikováno (viz bod 4.3).

Terminální eliminační poločas olmesartanu po opakovaném perorálním podání je 10–15 hodin.

Ustáleného stavu je dosaženo po několika prvních dávkách a po 14 dnech opakovaného podávání není patrná další akumulace léčiva. Renální clearance je přibližně 0,5–0,7 l/hod a je nezávislá na dávce.

### *Lékové interakce*

Sekvestrant žlučových kyselin kolesevelam: Současné užívání 40 mg olmesartan-medoxomilu a 3,75 mg kolesevelam-hydrochloridu zdravým jedincům mělo za následek 28% snížení v  $C_{\max}$  a 39% snížení AUC olmesartanu. Slabší efekt, 4% snížení  $C_{\max}$  a 15% snížení AUC, byl pozorován pokud by olmesartan-medoxomil podáván 4 hodiny před kolesevelam-hydrochloridu. Terminální eliminační poločas olmesartanu byl snížen o 50-52% bez ohledu na to, zda byl podáván souběžně s nebo 4 hodiny před kolesevelam-hydrochloridem (viz bod 4.5).

### Amlodipin

#### *Absorpce a distribuce*

Po perorálním podání terapeutických dávek je amlodipin dobře vstřebáván, maximální hladiny v krvi je dosaženo za 6-12 hodin po podání. Odhaduje se, že absolutní biologická dostupnost je mezi 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. V studiích *in vitro* bylo prokázáno, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu se váže na plasmatické bílkoviny. Vstřebávání amlodipinu není ovlivněno současnou konzumací jídla.

#### *Biotransformace a eliminace*

Terminální plasmatický poločas eliminace je okolo 35-50 hodin a odpovídá dávkování jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován játry na neúčinné metabolity; 10 % amlodipinu v nezměněné podobě a 60 % metabolitů se vylučuje močí.

### Olmesartan-medoxomil/amlodipin

#### Zvláštní populace

##### *Pediatrická populace (mladší 18 let)*

Farmakokinetické údaje o pediatrických pacientech nejsou k dispozici.

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

U starších pacientů (65–75 let) s hypertenzí je AUC olmesartanu v ustáleném stavu zvýšena o přibližně 35 % a u velmi starých pacientů ( $\geq 75$  let) o přibližně 44 % ve srovnání s mladšími věkovými skupinami (viz bod 4.2). To by mohlo alespoň částečně souviset se středním poklesem funkce ledvin v této skupině pacientů. Doporučené dávkování pro starší pacienty je však stejné, i když při zvyšování dávek je třeba opatrnosti.

Čas potřebný k dosažení maximální plasmatické koncentrace amlodipinu je podobný u starších i mladších subjektů. U starších pacientů má clearance amlodipinu snižující se tendenci, což vede ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu. Zvýšení AUC a eliminačního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídalo v této studii očekávání (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin*

V porovnání se zdravými dobrovolníky se u pacientů s poruchou funkce ledvin AUC olmesartanu v ustáleném stavu zvyšuje o 62 %, 82 % a 179 % u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2, 4.4).

Amlodipin je rozsáhle metabolizován na neúčinné metabolity. Deset procent látky se vylučuje v nezměněné podobě močí. Změny v plasmatické koncentraci amlodipinu nejsou ve vzájemném vztahu se stupněm poškození ledvin. U těchto pacientů smí být amlodipin podáván v běžných dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný.

##### *Porucha funkce jater*

Po jednorázovém perorálním podání jsou hodnoty AUC olmesartanu při lehké a středně těžké poruše funkce jater o 6%, respektive 65 % vyšší než u odpovídajících skupin zdravých dobrovolníků. Nevázaná frakce olmesartanu v druhé hodině po podání je u zdravých dobrovolníků, pacientů s lehkou poruchou funkce jater a pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 0,26 %, 0,34 % respektive 0,41 %. Po opakovaném podání pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater je průměrná

AUC olmesartanu opět o 65 % vyšší než u odpovídající skupiny zdravých dobrovolníků. Průměrné hodnoty  $C_{max}$  olmesartanu jsou u pacientů s poruchou funkce jater srovnatelné s hodnotami u zdravých dobrovolníků. Olmesartan-medoxomil nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2, 4.4).

K podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater jsou k dispozici velmi omezená klinická data. U pacientů s poruchou funkce jater se clearance amlodipinu snižuje a poločas se prodlužuje, což má za následek zvýšení AUC o přibližně 40–60 % (viz bod 4.2, 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě preklinického toxikologického profilu každé ze složek se neočekává zvýšení toxicity při kombinaci obou látek, protože cílem působení každé z látek jsou rozdílné orgány, tj. ledviny u olmesartan-medoxomilu a srdce u amlodipinu.

Ve tříměsíční studii toxicity po opakovaném perorálním podávání kombinace olmesartan-medoxomil/amlodipin potkanům byly pozorovány následující změny: pokles v červeném krevním obrazu a změny ledvin, přičemž obojí by mohlo být vyvoláno olmesartan-medoxomilem; střevní změny (dilatace lumen a difúzní zbytnění sliznice ilea a colonu), nadledvin (hypertrofie glomerulárních kortikálních buněk a vakuolizace fascikulárních kortikálních buněk) a hypertrofie mlékovodů v prsní žláze, což by mohlo být vyvoláno amlodipinem. Tyto změny nezvyšovaly dříve hlášenou ani existující toxicitu jednotlivých složek, ani nevyvolávaly nové toxické působení. Synergické toxické působení nebylo pozorováno.

#### *Olmesartan-medoxomil*

Ve studiích chronické toxicity u potkanů a psů vykazoval olmesartan-medoxomil účinky podobné účinkům jiných antagonistů AT1 receptorů a ACE inhibitorů: zvýšení močoviny v krvi (BUN) a kreatininu v krvi, snížení hmotnosti srdce, snížení některých ukazatelů červených krvinek (počet erytrocytů, hemoglobin, hematokrit), histologické známky poškození ledvin (regenerační léze epitelu ledvin, zbytnění bazální membrány, dilatace tubulů). Tyto nežádoucí účinky způsobené farmakologickým působením olmesartan-medoxomilu se vyskytly také v preklinických studiích u jiných antagonistů AT1 receptorů a ACE inhibitorů a mohou být sníženy současným perorálním podáváním chloridu sodného. U obou živočišných druhů bylo zaznamenáno zvýšení aktivity reninu v plasmě a hypertrofie/hyperplazie juxtaglomerulárních buněk ledvin. Zdá se, že tyto změny, které jsou typickým skupinovým efektem u ACE inhibitorů a antagonistů AT1 receptorů, se nejvíce klinicky relevantní.

Stejně jako u jiných antagonistů AT1 receptorů bylo zjištěno, že olmesartan-medoxomil zvyšuje incidenci zlomů chromozomů v buněčných kulturách *in vitro*. V několika *in vivo* studiích, ve kterých byly použity velmi vysoké dávky olmesartan-medoxomilu (až 2000 mg/kg), nebyly pozorovány žádné významné účinky. Souhrnná data z komplexního programu testování genotoxicity naznačují, že olmesartan velmi pravděpodobně nemá v podmínkách klinického použití genotoxické účinky.

Ve dvouleté studii na potkanech ani ve dvou šestiměsíčních studiích karcinogenity na transgenních myších nebyl olmesartan-medoxomil karcinogenní.

V reprodukčních studiích na potkanech olmesartan-medoxomil neovlivňoval plodnost a nebyly zaznamenány žádné známky teratogenního působení. Jako u jiných antagonistů angiotensinu II bylo přežití potomků po expozici olmesartan-medoxomilu sníženo a po expozici samic v pozdní fázi březosti a během kojení byla zaznamenána dilatace ledvinové pánvičky. Jako u jiných antihypertenziv bylo prokázáno, že olmesartan-medoxomil je toxičtější pro březí samice králíků než pro březí samice potkanů, avšak známky fetotoxického působení nebyly pozorovány.

#### Amlodipin

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie provedené na potkanech a myších při podávání dávek přibližně 50krát vyšších než je maximální doporučená dávka pro člověka (převedeno na mg/kg) prokázaly opoždění porodu, prodloužení doby 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 10 mg na mg/m<sup>2</sup> pro člověka), nebyl zaznamenán. V jiné studii na potkanech, ve které samci potkanů dostávali amlodipin-besilát po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka v mg/kg, byl zjištěn pokles hladiny folikuly-stimulujícího hormonu v plasmě a testosteronu a také snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

### Kancerogenita, mutagenita

U potkanů a myši, kterým byl amlodipin podáván v potravě po dobu 2 let v koncentracích vypočtených tak, aby byly zajištěny hladiny denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla prokázána žádná známka kancerogenity. Nejvyšší dávky (pro myši podobné, pro potkany dvakrát\* vyšší než doporučená maximální klinicky používaná dávka 10 mg; přepočteno na mg/m<sup>2</sup>) byly blízké maximální tolerované dávce pro myši, nikoli však pro potkany. Studie mutagenity neodhalily žádný vliv spojený s podáváním léčiva na genové ani chromosomální úrovni.

\*Založeno na tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza, (mikrokrytalická celulóza a koloidní oxid křemičitý)

Sodná sůl kroskarmelosy

Monohydrát laktosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol,

Makrogol 4000

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172) (jen potahované tablety Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5mg),

Červený oxid železitý (E172) (jen potahované tablety Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg a 40 mg/10 mg)

Černý oxid železitý (E172) (jen potahované tablety Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání  
Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/A1u/PVC-Alu blistr, krabička.

Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

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

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

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

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 20 mg/5 mg potahované tablety: 58/815/16-C

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/5 mg potahované tablety: 58/816/16-C

Olmesartan/Amlodipin Zentiva 40 mg/10 mg potahované tablety: 58/817/16-C

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

Datum první registrace: 29. 11. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 4. 2022

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

24. 1. 2025