

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Reverantza 20 mg/5 mg filmom obalené tablety
Reverantza 40 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Reverantza 20 mg/5 mg filmom obalené tablety: jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olmesartanu-medoxomilu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Reverantza 40 mg/5 mg filmom obalené tablety: jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg olmesartanu-medoxomilu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Reverantza 20 mg/5 mg: biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrytým „L“ na jednej strane, hladké na druhej strane, s priemerom 6,1 mm.

Reverantza 40 mg/5 mg: žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrytým „I“ na jednej strane, hladké na druhej strane, s priemerom 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Reverantza je indikovaná dospelým pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný monoterapiou olmesartanom-medoxomilom alebo amlodipínom (pozri časť 4.2 a časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Reverantzy je 1 tableta denne.

Reverantza 20 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný monoterapiou 20 mg olmesartanu-medoxomilu alebo 5 mg amlodipínu.

Reverantza 40 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Reverantzou 20 mg/5 mg.

Pred zmenou na liečbu fixnou kombináciou sa odporúča postupná titrácia dávok jednotlivých zložiek. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť aj priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Na uľahčenie sa môže pacientom liečba olmesartanom-medoxomilom a amlodipínom v jednotlivých tabletách zmeniť na liečbu Reverantzou s rovnakým obsahom oboch liečiv.

Reverantza sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku 65 rokov a starší)

U starších ľudí sa spravidla nevyžaduje žiadna úprava odporúčaného dávkovania, ale zvyšovanie dávky si vyžaduje opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Ak je potrebná titrácia na maximálnu dávku 40 mg olmesartanu-medoxomilu denne, má sa dôkladne sledovať krvný tlak.

Porucha funkcie obličiek

Maximálna dávka olmesartanu-medoxomilu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 20 – 60 ml/min) je 20 mg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne, keďže skúsenosti s podávaním vyšších dávok tejto skupine pacientov sú obmedzené. Podávanie Reverantzy pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča sledovať hodnoty draslíka a kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má Reverantza podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 10 mg olmesartanu-medoxomilu jedenkrát denne a maximálna dávka nemá presiahnuť 20 mg jedenkrát denne. Dôkladné sledovanie krvného tlaku a funkcie obličiek sa odporúča u tých pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí už užívajú diuretiká a/alebo iné antihypertenzíva. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú s podávaním olmesartanu-medoxomilu žiadne skúsenosti.

Tak ako u všetkých antagonistov kalcia je počas amlodipínu predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene a odporúčania týkajúce sa dávkovania stanovené neboli. Preto sa má Reverantza u týchto pacientov podávať s opatrnosťou. Farmakokinetika amlodipínu sa pri závažnej poruche funkcie pečene neskúmala. Liečba amlodipínom u pacientov s poruchou funkcie pečene sa má začať najnižšou dávkou a pomaly titrovať. Použitie Reverantzy u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť olmesartanu-medoxomilu/amlopidínu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta sa má prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jedným pohárom vody).

Tableta sa nemá žuvať a má sa užívať každý deň v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká insuficiencia pečene a obštrukcia žlčových ciest (pozri časť 5.2).
- Súbežné používanie Reverantzy s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

Kvôli obsahu amlodipínu je Reverantza kontraindikovaná aj u pacientov, ktorí majú:

- ťažkú hypotenziu,
- šok (vrátane kardiogénneho šoku),
- obštrukciu výtoky z ľavej komory (t. j. aortálnu stenózu vysokého stupňa),

- hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s hypovolémiou alebo depléciou sodíka

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka v dôsledku intenzívnej diuretickej liečby, dietetického obmedzenia príjmu solí, hnačky alebo vracania môže vzniknúť symptomatická hypotenzia, najmä po podaní prvej dávky. Pred podaním Reverantzy sa má tento stav upraviť alebo sa na začiatku liečby odporúča dôsledný lekársky dohľad.

Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a renálna funkcia závisia najmä od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napríklad pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca alebo primárnym renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), býva liečba ďalšími liečivami, ktoré ovplyvňujú tento systém, ako sú antagonisti receptorov angiotenzínu II, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo aj s akútnym renálnym zlyhaním.

Renovaskulárna hypertenzia

Počas liečby liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, vzniká u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo so stenózou renálnej artérie u pacientov s jednou funkčnou obličkou zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek, transplantácia obličky

Keď Reverantzu užívajú pacienti s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hodnôt draslíka a kreatinínu v sére. Podávanie Reverantzy sa neodporúča pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním olmesartánu-medoxomilu/amlodipínu pacientom po nedávnej transplantácii obličky alebo pacientom v terminálnom štádiu poruchy funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu <12 ml/min).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Existujú dôkazy o tom, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborného lekára a pod podmienkou častej a dôkladnej kontroly funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku pacienta.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne podávať pacientom s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

Expozícia amlodipínu a olmesartánu-medoxomilu je u pacientov s poruchou funkcie pečene zvýšená (pozri časť 5.2). Opatrnosť si vyžaduje podávanie Reverantzy pacientom s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene dávka olmesartánu-medoxomilu nemá presiahnuť 20 mg (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má liečba amlodipínom začať najnižšou možnou dávkou a pacient má byť sledovaný na začiatku liečby aj pri zvyšovaní dávky. Použitie Reverantzy u pacientov s ťažkou poruchou pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Hyperkaliémia

Tak ako pri liečbe inými antagonistami angiotenzínu II a ACE inhibítormi môže počas liečby vzniknúť hyperkaliémia, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo zlyhávaním srdca (pozri časť 4.5). U rizikových pacientov sa odporúča dôsledné sledovanie hodnôt draslíka v sére. Súbežné užívanie výživových doplnkov s obsahom draslíka, diuretík šetriacich draslík, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka (heparín atď.), vyžaduje opatrnosť a pravidelné sledovanie hodnôt draslíka.

Lítium

Rovnako ako pri liečbe inými antagonistami angiotenzínu II sa súbežné užívanie Reverantzy a lítia neodporúča (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne; obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: vzhľadom na amlodipínovú zložku Reverantzy, rovnako ako u všetkých liečiv s vazodilatačným účinkom, treba venovať mimoriadnu pozornosť pacientom so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom obvykle nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie Reverantzy sa preto u týchto pacientov neodporúča.

Zlyhávanie srdca

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón možno u citlivých osôb predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, bola liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonistami receptora angiotenzínu spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a (zriedkavo) s akútnym zlyhaním funkcie obličiek a/alebo úmrtím.

Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií bol pri podávaní amlodipínu pacientom s ťažkým zlyhávaním srdca (triedy NYHA III a IV) hlásený výskyt pľúcnych edémov, ktorý bol vyšší v skupine pacientov s amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Enteropatia podobná sprue

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola u pacientov užívajúcich olmesartan niekoľko mesiacov až rokov po začatí liečby hlásená chronická hnačka s významným úbytkom hmotnosti, ktorá mohla byť spôsobená lokálnou oneskorenou reakciou precitlivenosti. Biopsie čreva u týchto pacientov často preukázali vilóznú atrofiu. Ak sa u pacientov rozvinú tieto príznaky počas liečby olmesartanom a nie je zjavná iná etiológia, liečba olmesartanom sa musí okamžite ukončiť a nemá sa obnoviť. Ak sa hnačka nezlepší v priebehu jedného týždňa po ukončení liečby, má sa zvážiť konzultácia s ďalším špecialistom (napr. gastroenterológom).

Etnické rozdiely

Tak ako u všetkých ostatných antagonistov angiotenzínu II môže byť účinok Reverantzy na zníženie krvného tlaku u pacientov čiernej rasy o niečo nižší ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii stavu s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Starší ľudia

U starších ľudí sa má dávka zvyšovať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Gravidita

Liečba antagonistami angiotenzínu II sa nemá začínať počas gravidity. Ak sa pokračovanie v liečbe antagonistami angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba antagonistami angiotenzínu II okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné

Tak ako u iných antihepertenzií nadmerné zníženie krvného tlaku môže u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením vyvolať infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné interakcie, ktoré súvisia s podaním kombinácie Reverantza a je potrebné zvážiť súbežné používanie

Iné antihypertenzíva

Účinok Reverantzy na zníženie krvného tlaku sa môže súbežným užívaním iných antihypertenzív zvýšiť (napr. s alfablokátormi, diuretikami).

Možné interakcie, ktoré súvisia s olmesartanom-medoxomilom, zložkou Reverantzy, súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

ACE inhibítory, blokátory receptora angiotenzínu II alebo aliskirén

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

Lieky, ktoré ovplyvňujú hladinu draslíka

Súbežné užívanie diuretik šetriacich draslík, výživových doplnkov s obsahom draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (ako je napr. heparín, ACE inhibítory), môžu mať za následok zvýšenie hladín draslíka v sére (pozri časť 4.4). Ak je potrebné predpísať lieky, ktoré ovplyvňujú hladinu draslíka a majú sa užívať v kombinácii s Reverantzou, odporúča sa sledovať hladinu draslíka.

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a zriedkavo s antagonistami angiotenzínu II bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a toxicity. Preto sa súčasné užívanie Reverantzy a lítia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak sa súbežné použitie Reverantzy a lítia považuje za nevyhnutné, odporúča sa dôkladné sledovanie hodnôt lítia v sére.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej (v dávkach > 3 g/deň a neselektívnych NSAID)

Ak sa antagonizujúce angiotenzínu II podávajú súčasne s NSAID, môže dôjsť k zoslabeniu ich antihypertenzného účinku. Okrem toho súbežným používaním antagonistov angiotenzínu II a NSAID sa môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnej funkcie a môže spôsobiť zvýšenie hladiny draslíka v sére. Preto sa odporúča na začiatku takejto súbežnej liečby sledovať renálne funkcie a zabezpečiť adekvátnu hydratáciu pacienta.

Kolesevelam, sekvestrant žlčových kyselín

Súbežné podávanie sekvestrantu kolesevelamiumchloridu znižuje systémovú expozíciu a maximálnu plazmatickú koncentráciu olmesartanu a znižuje $t_{1/2}$. Podávanie olmesartanu-medoxomilu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamiumchloridu zníži účinok liekovej interakcie. Preto sa má zvážiť podanie olmesartanu-medoxomilu aspoň 4 hodiny pred podaním dávky kolesevelamiumchloridu (pozri časť 5.2).

Ďalšie informácie

Po liečbe antacidom (hydroxid hlinito-horečnatý) sa pozorovalo mierne zníženie biologickej dostupnosti olmesartanu.

Olmesartan-medoxomil nemal žiadny významný účinok na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu alebo farmakokinetiku digoxínu. Pri súbežnom podávaní olmesartanu-medoxomilu s pravastatínom zdravým dobrovoľníkom sa nezistili žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku jednotlivých liečiv.

Olmesartan nemal *in vitro* žiadne klinicky relevantné inhibičné účinky na enzýmy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ľudského cytochrómu P450 a nemal žiadny alebo mal len minimálny indukčný účinok na aktivitu cytochrómu P450 u potkana. Nepredpokladajú sa žiadne, klinicky významné interakcie medzi olmesartanom a liekmi, ktoré sa metabolizujú hore uvedenými enzýmami cytochrómu P450.

Možné interakcie súvisiace s amlodipínom, zložkou Reverantzy

Účinok iných liekov na amlodipín

Inhibitory CYP3A4

Súbežné podávanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy, ako je erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môžu významne zvýšiť expozíciu amlodipínu. Klinický prejav týchto zmien môže byť výraznejší u starších ľudí. Existuje tu zvýšené riziko hypotenzie. Preto sa vyžaduje klinické sledovanie pacientov a úprava dávkovania.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má sledovať krvný tlak a treba zvážiť regulovanie dávky najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný) počas súbežnej liečby a po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat je možné po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorovať letálnu ventrikulárnu fibriláciu a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Z dôvodu rizika hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je amlodipín, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Amlodipín zvyšuje antihypertenzný účinok iných antihypertenzív.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu zvýšilo expozíciu simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním simvastatínu samotného. Limitujúca dávka simvastatínu u pacientov liečených amlodipínom je do 20 mg denne.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hodnoty takrolimu v krvi. Aby nedošlo k toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu pacientovi liečenému takrolimom sa vyžaduje sledovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

Cyklosporín

V prospektívnej štúdií s pacientmi po transplantácii obličiek bolo pri súbežnom používaní amlodipínu pozorované zvýšenie minimálnych hladín cyklosporínu v priemere o 40 %. Súbežné podávanie Reverantzy s cyklosporínom môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu. Počas súbežného používania sa majú sledovať hodnoty cyklosporínu, a ak je to nevyhnutné, treba znížiť dávky cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita (pozri časť 4.3)

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s používaním olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu u gravidných pacientok. Štúdie reprodukčnej toxicity s olmesartanom-medoxomilom/amlodipínom na zvieratách sa neuskutočnili.

Olmesartan-medoxomil (liečivo Reverantzy)

Podávanie antagonistov angiotenzínu II v prvom trimestri gravidity sa neodporúča (pozri časť 4.4). Podávanie antagonistov angiotenzínu II v 2. a 3. trimestri gravidity je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý; mierne zvýšenie rizika sa však nedá vylúčiť. Aj keď nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika súvisiaceho s antagonistami angiotenzínu II, riziká môže predstavovať aj táto skupina liečiv. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe antagonistami angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba antagonistami angiotenzínu II okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia pri liečbe antagonistami angiotenzínu II počas 2. a 3. trimestra indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálna toxicita (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3.)

Ak došlo k expozícii antagonistom angiotenzínu II od 2. trimestra gravidity a neskôr, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie renálnej funkcie a lebky. Dojčatá, ktorých matky boli liečené antagonistami angiotenzínu II, musia byť starostlivo sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín (liečivo Reverantzy)

Údaje o obmedzenom počte gravidít s expozíciou amlodipínu nenaznačujú, že by amlodipín alebo iné antagonisty kalciového receptora mali škodlivý účinok na zdravie plodu. Môže však existovať riziko predĺženého pôrodu.

Preto sa užívanie Reverantzy neodporúča v priebehu prvého trimestra gravidity a počas druhého a tretieho trimestra gravidity je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Olmesartan sa vylučuje do mlieka laktujúcich samíc potkanov. Napriek tomu nie je známe, či sa vylučuje do ľudského materského mlieka.

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/prerušiť dojčenie alebo pokračovať v liečbe/prerušiť liečbu amlodipínom, je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

Reverantza sa neodporúča a vhodnejšia je alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v období dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermií. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdií na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Reverantza má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

U pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu sa občas môžu vyskytnúť závrat, bolesť hlavy, nauzea alebo únava, ktoré môžu zhoršiť schopnosť reagovať. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Olmesartan-medoxomil/amlodipín

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby olmesartanom-medoxomilom/amlodipínom boli periférny edém (11,3 %), bolesť hlavy (5,3 %) a závrat (4,5 %).

Nežiaduce reakcie olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu z klinických štúdií, postregistračných štúdií bezpečnosti a spontánnych hlásení sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke, ako aj nežiaduce účinky jednotlivých zložiek olmesartanu-medoxomilu a amlodipínu na základe známych bezpečnostných profilov týchto liečiv.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich reakcií bola použitá nasledovná terminológia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia		
		Kombinácia olmesartan/amlodipín	Olmesartan	Amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukocytopénia			Veľmi zriedkavé
	Trombocytopénia		Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Alergická reakcia/Precitlivenosť na lieky	Zriedkavé		Veľmi zriedkavé
	Anafylaktická reakcia		Menej časté	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia			Veľmi zriedkavé
	Hyperkaliémia	Menej časté	Zriedkavé	
	Hypertriglyceridémia		Časté	
	Hyperurikémia		Časté	
Psychické poruchy	Zmätenosť			Zriedkavé
	Depresia			Menej časté
	Insomnia			Menej časté
	Podráždenosť			Menej časté
	Znížené libido	Menej časté		
	Zmeny nálady (vrátane úzkosti)			Menej časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté	Časté	Časté
	Dysgeúzia			Menej časté
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	Časté (najmä na začiatku liečby)
	Hypertónia			Veľmi zriedkavé
	Hypestézia	Menej časté		Menej časté

	Letargia	Menej časté		
	Parestézia	Menej časté		Menej časté
	Periférna neuropatia			Veľmi zriedkavé
	Posturálny závrat	Menej časté		
	Poruchy spánku			Menej časté
	Somnolencia			Časté
	Synkopa	Zriedkavé		Menej časté
	Tremor			Menej časté
	Extrapyramídová porucha			Neznáme
Poruchy oka	Poruchy videnia (vrátane diplopie)			Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus			Menej časté
	Vertigo	Menej časté	Menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angina pectoris		Menej časté	Menej časté (vrátane zhoršenia anginy pectoris)
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)			Menej časté
	Infarkt myokardu			Veľmi zriedkavé
	Palpitácie	Menej časté		Časté
	Tachykardia	Menej časté		
Poruchy ciev	Hypotenzia	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté		
	Sčervenanie	Zriedkavé		Časté
	Vaskulitída			Veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchitída		Časté	
	Kašeľ	Menej časté	Časté	Menej časté
	Dyspnoe	Menej časté		Časté
	Faryngitída		Časté	
	Rinitída		Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha		Časté	Časté
	Zmenená funkcia čriev (vrátane hnačky a zápchy)			Časté
	Zápcha	Menej časté		
	Hnačka	Menej časté	Časté	
	Sucho v ústach	Menej časté		Menej časté
	Dyspepsia	Menej časté	Časté	Časté

	Gastritída			Veľmi zriedkavé
	Gastroenteritída		Časté	
	Gingiválna hyperplázia			Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Menej časté	Časté	Časté
	Pankreatitída			Veľmi zriedkavé
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté		
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)		Veľmi zriedkavé	
Poruchy pečene a žľových ciest	Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov		Časté	Veľmi zriedkavé (najčastejšie s cholestázou)
	Hepatitída			Veľmi zriedkavé
	Žltacka			Veľmi zriedkavé
	Autoimunitná hepatitída*		Neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia			Menej časté
	Angioneurotický edém		Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Alergická dermatitída		Menej časté	
	Multiformný erytém			Veľmi zriedkavé
	Exantém		Menej časté	Menej časté
	Exfoliatívna dermatitída			Veľmi zriedkavé
	Hyperhidróza			Menej časté
	Fotosenzitivita			Veľmi zriedkavé
	Pruritus		Menej časté	Menej časté
	Purpura			Menej časté
	Quinkeho edém			Veľmi zriedkavé
	Vyrážka	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Zmeny sfarbenia kože			Menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm			Veľmi zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza			Neznáme
Žihľavka	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Opuch členkov			Časté
	Artralgia			Menej časté
	Artritída		Menej časté	
	Bolesť chrbta	Menej časté	Časté	Menej časté

	Svalové spazmy	Menej časté	Zriedkavé	Časté
	Myalgia		Menej časté	Menej časté
	Bolesť končatín	Menej časté		
	Bolesť kostí		Časté	
Poruchy obličiek a močových ciest	Akútne renálne zlyhanie		Zriedkavé	
	Hematúria		Časté	
	Časté močenie			Menej časté
	Poruchy močenia			Menej časté
	Noktúria			Menej časté
	Polakizúria	Menej časté		
	Renálna insuficiencia		Zriedkavé	
	Infekcia močového traktu		Časté	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia/impotencia	Menej časté		Menej časté
	Gynekomastia			Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté	Menej časté	Časté
	Bolesť na hrudníku		Časté	Menej časté
	Edém tváre	Zriedkavé	Menej časté	
	Únava	Časté	Časté	Časté
	Symptómy podobné chrípke		Časté	
	Letargia		Zriedkavé	
	Celková nevoľnosť		Menej časté	Menej časté
	Edém	Časté		Veľmi časté
	Bolesť		Časté	Menej časté
	Periférny edém	Časté	Časté	
	Jamkový edém	Časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Menej časté	Zriedkavé	
	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi		Časté	
	Znížená hladina draslíka v krvi	Menej časté		
	Zvýšená hladina močoviny v krvi		Časté	
	Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	Menej časté		
	Zvýšená hodnota gama-glutamyltransferázy	Menej časté		
	Zníženie hmotnosti			Menej časté
	Zvýšenie hmotnosti			Menej časté

* Po uvedení na trh boli hlásené prípady autoimunitnej hepatitídy s latenciou niekoľko mesiacov až rokov, ktoré boli reverzibilné po ukončení liečby olmesartanom.

Pri užívaní blokátorov receptora angiotenzínu II boli hlásené dočasné jednotlivé prípady rabdomyolýzy. U pacientov liečených amlodipínom boli hlásené jednotlivé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním olmesartanom-medoxomilom/amlodipínom. Najpravdepodobnejšími účinkami predávkovania olmesartanom-medoxomilom sú hypotenzia a tachykardia; bradykardia by mohla byť vyvolaná stimuláciou parasympatika (vagu). Dá sa predpokladať, že predávkovanie amlodipínom spôsobuje nadmernú periférnu vazodilatáciu s výraznou hypotenziou a pravdepodobne reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a potenciálne prolongovaná systémová hypotenzia prejavujúca sa šokom s fatálnymi následkami.

Liečba

Krátko po užití sa môže zväziť gastrická laváž. U zdravých osôb sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia okamžite alebo do 2 hodín po užití podstatne znižuje absorpciu amlodipínu.

Klinicky významná hypotenzia v dôsledku predávkovania Reverantzou vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému, vrátane dôsledného sledovania funkcie srdca a pľúc, uloženia končatín do vyvýšenej polohy a sledovanie objemu cirkulujúcej tekutiny a množstva vylúčeného moču. Na úpravu vaskulárneho tonusu a krvného tlaku možno zväziť podanie vazokonstrikčných liečiv, pokiaľ ich použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné na úpravu blokády kalciových kanálov.

Vzhľadom na to, že amlodipín sa v značnej miere viaže na bielkoviny, dialýza by bola pravdepodobne neúčinná. Dialyzovateľnosť olmesartanu nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB02.

Mechanizmus účinku

Reverantza je kombináciou antagonistu angiotenzínu II olmesartanu-medoxomilu a blokátora kalciových kanálov amlodipínium-bezylátu. Kombinácia týchto liečiv vykazuje aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako v prípade jednotlivých liečiv v monoterapii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Olmesartan-medoxomil/amlodipín

V 8-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálnym dizajnom u 1940 pacientov (71 % pacienti bielej rasy a 29 % pacienti inej rasy) sa zistilo, že v rámci každej dávky kombinácie olmesartan-medoxomil/amlodipín sa dosiahlo významne vyššie zníženie diastolického a systolického tlaku ako liečbou jednotlivými zložkami v monoterapii. Priemerná zmena v systolickom/diastolickom tlaku bola závislá od dávky: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg kombinácia), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg kombinácia) a -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg kombinácia).

Olmesartan-medoxomil/amlodipín 40 mg/5 mg znižoval systolický/diastolický tlak v sede o ďalších 2,5/1,7 mmHg v porovnaní s olmesartanom-medoxomilom/amlodipínom 20 mg/5 mg. Podobne olmesartan-medoxomil/amlodipín 40 mg/10 mg znižoval systolický/diastolický tlak v sede o ďalších 4,7/3,5 mmHg v porovnaní s olmesartanom-medoxomilom/amlodipínom 40 mg/5 mg.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg u pacientov bez diabetu a <130/80 mmHg u pacientov s diabetom), bol 42,5 % pre olmesartan-medoxomil/amlodipín 20 mg/5 mg, 51,0 % pre olmesartan-medoxomil/amlodipín 40 mg/5 mg a 49,1 % pre olmesartan-medoxomil/amlodipín 40 mg/10 mg.

Vo väčšine prípadov sa antihypertenzný účinok olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu dosiahol v priebehu prvých 2 týždňov liečby.

V druhej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií sa hodnotila účinnosť pridania amlodipínu k liečbe pacientov bielej rasy, ktorých krvný tlak nebol dostatočne kontrolovaný 8-týždňovou monoterapiou olmesartanom-medoxomilom v dávke 20 mg.

U pacientov, ktorí pokračovali v užívaní iba 20 mg olmesartanu-medoxomilu, sa po ďalších 8 týždňoch systolický/diastolický tlak znížil o -10,6/ -7,8 mmHg. Pridanie 5 mg amlodipínu počas 8 týždňov sa prejavilo v znížení systolického/diastolického tlaku o -16,2/ -10,6 mmHg (p = 0,0006).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg u pacientov bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientov s diabetom), bol 44,5 % pre kombináciu 20 mg/5 mg v porovnaní s 28,5 % pre olmesartan-medoxomil v dávke 20 mg.

V ďalšom skúšaní sa hodnotilo pridanie rôznych dávok olmesartanu-medoxomilu u pacientov bielej rasy, ktorých krvný tlak nebol dostatočne kontrolovaný po 8 týždňoch monoterapie amlodipínom v dávke 5 mg.

U pacientov, ktorí pokračovali v užívaní iba 5 mg amlodipínu, sa po ďalších 8 týždňoch systolický/diastolický tlak znížil o -9,9/-5,7 mmHg. Pridanie 20 mg olmesartanu-medoxomilu sa prejavilo v znížení systolického/diastolického tlaku o -15,3/ -9,3 mmHg a pridanie 40 mg olmesartanu-medoxomilu sa prejavilo znížením krvného tlaku o -16,7/ -9,5 mmHg (p < 0,0001).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg u pacientov bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientov s diabetom) bol 29,9 % v skupine, ktorá pokračovala v užívaní 5 mg amlodipínu v monoterapii, 53,5 % pre olmesartan-medoxomil/amlodipín 20 mg/5 mg a 50,5 % pre olmesartan-medoxomil/amlodipín 40 mg/5 mg.

Randomizované údaje u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou porovnávajúce použitie kombinovanej liečby strednou dávkou olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu s monoterapiou olmesartanom alebo amlodipínom so zvyšovaním dávky po maximálnu dávku nie sú k dispozícii.

Tri uskutočnené štúdie potvrdili, že antihypertenzný účinok kombinácie olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu podávanej jedenkrát denne sa udržal počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu, s T/P (trough to peak) pomerom 71 % až 82 % pre systolický a diastolický tlak a s 24-hodinovou účinnosťou potvrdenou ambulantným sledovaním krvného tlaku.

Antihypertenzný účinok olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu nezávisel od veku a pohlavia a bol porovnateľný u pacientov s diabetom a bez diabetu.

V dvoch otvorených, nerandomizovaných, rozšírených štúdiách sa preukázala trvalá účinnosť liečby olmesartanom-medoxomilom/amlodipínom 40 mg/5 mg počas jedného roka u 49 – 67 % pacientov.

Olmesartan-medoxomil (liečivo Reverantzy)

Olmesartan-medoxomil, zložka Reverantzy, je selektívny antagonist receptoru (AT1) angiotenzínu II.

Olmesartan-medoxomil sa rýchlo konvertuje na farmakologicky účinný metabolit, olmesartan. Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie. Účinky angiotenzínu II zahŕňajú vazokonstrikciu, stimuláciu syntézy a uvoľňovania aldosterónu, kardiálnu stimuláciu a renálnu reabsorpciu sodíka. Olmesartan blokuje vazokonstrikčné účinky a účinky angiotenzínu II na sekréciu aldosterónu blokádou jeho väzby na AT1 receptor v tkanivách, vrátane hladkého svalstva ciev a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od pôvodu alebo cesty syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu olmesartanu voči receptorom angiotenzínu II (AT1) je zvýšenie plazmatickej hladiny renínu a koncentrácie angiotenzínu I a II a čiastočné zníženie plazmatickej koncentrácie aldosterónu.

Pri hypertenzii olmesartan-medoxomil, v závislosti od dávky, vyvoláva dlhodobé zníženie arteriálneho krvného tlaku. Neexistujú dôkazy o hypotenzii po prvej dávke, o tachyfylaxii počas dlhodobej liečby alebo o prudkom zvýšení krvného tlaku (rebound fenomén) po náhlom ukončení liečby.

Po podaní jedenkrát denne pacientom s hypertenziou vykazuje olmesartan-medoxomil účinné a rovnomerné zníženie krvného tlaku počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Dávkovaním jedenkrát denne dochádza k podobnému zníženiu krvného tlaku ako pri dávkovaní dvakrát denne pri tej istej celkovej dennej dávke.

Pri kontinuálnej liečbe sa maximálny pokles krvného tlaku pozoruje do 8 týždňov po začatí liečby, hoci významný pokles krvného tlaku sa pozoruje už po 2 týždňoch liečby.

Vplyv olmesartanu-medoxomilu na mortalitu a morbiditu nie je zatiaľ známy.

Randomizovaná štúdia prevencie diabetickej mikroalbuminúrie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, ROADMAP) so 4 447 pacientmi s diabetom 2. typu s normoalbuminúriou a najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia skúmala, či liečba olmesartanom môže oddialiť vznik mikroalbuminúrie. Počas mediánu sledovania 3,2 rokov pacienti užívali olmesartan alebo placebo spolu s liekom proti hypertenzii, okrem ACE inhibítorov alebo blokátorov receptorov angiotenzínu.

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ, štúdia preukázala významné zníženie rizika v čase nástupu mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave kvôli rozdielom v krvnom tlaku toto zníženie rizika nebolo viac štatisticky významné. Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom (210 z 2139 pacientov).

Pokiaľ ide o sekundárne cieľové ukazovatele, kardiovaskulárne príhody vznikli u 96 pacientov (4,3 %) s olmesartanom a u 94 pacientov (4,2 %) s placebom. Incidencia kardiovaskulárnej mortality bola vyššia s olmesartanom v porovnaní s placebom (15 pacientov (0,7 %) vs 3 pacienti (0,1 %)), a to aj napriek podobnému pomeru nefatálnych cievnych mozgových príhod (14 pacientov (0,6 %) vs 8 pacientov (0,4 %)), nefatálnych infarktov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs 26 pacientov (1,2 %)) a nekardiovaskulárnej mortality (11 pacientov (0,5 %) vs 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita s olmesartanom bola numericky zvýšená (26 pacientov (1,2 %) vs 15 pacientov (0,7 %)), čo bolo spôsobené najmä vyšším počtom kardiovaskulárnych príhod s následkom smrti.

Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial, ORIENT) skúmala účinok olmesartanu na renálne a kardiovaskulárne ukazovatele u 577 randomizovaných, japonských a čínskych pacientov s diabetom 2. typu so zjavnou nefropatiou. Počas mediánu sledovania 3,1 roka pacienti užívali olmesartan alebo placebo spolu s antihypertenzívami, vrátane ACE inhibítorov.

Primárny kompozitný cieľový ukazovateľ (čas do prvého prípadu zdvojnásobenia hladiny sérového kreatinínu, koncového štádia renálneho ochorenia, úmrtie zo všetkých príčin) sa vyskytol u 116 pacientov v skupine s olmesartanom (41,1 %) a 129 pacientov v skupine s placebom (45,4 %) (HR 0,97 (95 % IS 0,75 – 1,24); p= 0,791). Sekundárny kompozitný kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 40 pacientov liečených olmesartanom (14,2 %) a 53 pacientov s placebom (18,7 %).

Tento kompozitný kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ zahŕňal úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, bol u 10 (3,5 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 3 (1,1 %) užívajúcich placebo, celková mortalita 19 (6,7 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 20 (7,0 %) užívajúcich placebo, nefatálna cievna mozgová príhoda 8 (2,8 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 11 (3,9 %) užívajúcich placebo a nefatálny infarkt myokardu 3 (1,1 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 7 (2,5 %) užívajúcich placebo.

Amlodipín (liečivo Reverantzy)

Amlodipínová zložka Reverantzy je blokátorom kalciových kanálov, ktorý inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov cez potenciálovo závislé kanály L-typu do srdca a hladkého svalstva. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na väzobné miesta dihydropyridínu aj nedihydropyridínu. Amlodipín voči cievam vykazuje relatívnu selektivitu s väčším účinkom na bunky hladkého svalstva ciev ako na bunky srdcového svalu. Antihypertenzný účinok amlodipínu pochádza z priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo artérií, čo vedie k zníženiu periférnej rezistencie, a tým k zníženiu krvného tlaku.

U pacientov s hypertenziou vyvoláva amlodipín v závislosti od dávky dlhodobé zníženie arteriálneho krvného tlaku. Neexistujú dôkazy o hypotenzii po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo o prudkom vzostupe krvného tlaku (rebound fenomén) po náhlom ukončení liečby.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín účinne znižuje krvný tlak v polohe v ľahu, sede a v stoji. Dlhodobé užívanie amlodipínu nesúvisí s významnými zmenami srdcovej frekvencie alebo plazmatických hladín katecholamínov. U pacientov s hypertenziou a normálnou renálnou funkciou terapeutické dávky amlodipínu znižujú renálnu vaskulárnu rezistenciu a zvyšujú rýchlosť glomerulárnej filtrácie a efektívny prietok plazmy obličkami bez zmeny filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

V hemodynamických štúdiách u pacientov so zlyhávaním srdca a v klinických štúdiách založených na záťažových testoch u pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA II-IV sa preukázalo, že amlodipín nespôsobuje žiadne klinické zhoršenie merané podľa tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinických prejavov a príznakov.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) zameraná na hodnotenie pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III-IV užívajúcich digoxín, diuretiká a ACE inhibítory preukázala, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko úmrtia alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so zlyhávaním srdca.

V naväzujúcej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) sa ukázalo, že amlodipín nemá vplyv na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III-IV bez klinických symptómov alebo objektívnych nálezov naznačujúcich prebiehajúce ischemické ochorenie na stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretik. V rovnakej populácii bola liečba amlodipínom spojená s vyšším výskytom pľúcneho edému aj napriek nevýznamnému rozdielu vo výskyte zhoršenia zlyhávania srdca v porovnaní s placebom.

Štúdia liečby na prevenciu infarktu (ALLHAT)

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbiditu-mortality s názvom Štúdia antihypertenznej a hypolipidemickej liečby na prevenciu srdcového infarktu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) porovnávala nové liekové terapie: amlodipín 2,5–10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10–40 mg/deň (ACE inhibítor) ako prvolíniová liečba spolu s tiazidovým diuretikom, chlortalidónom 12,5–25 mg/deň pri miernej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 a starších a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali najmenej jeden ďalší rizikový faktor pre ischemickú chorobu srdca (ICHS), vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo diagnostikované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (51,5 %),

diabetes mellitus 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú EKG alebo echokardiografiou (20,9 %), súčasné fajčenie cigariet (21,9 %). Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou ICHS s následkom smrti alebo nefatálneho infarktu myokardu. Medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou na báze chlortalidónu nebol významný rozdiel v primárnom koncovom ukazovateli: RR 0,98; 95 % IS (0,90–1,07), p=0,65. Spomedzi sekundárnych cieľových ukazovateľov bol výskyt zlyhávania srdca (komponentu zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % vs 7,7%, RR 1,38; 95 % IS [1,25-1,52], p<0,001). V mortalite zo všetkých príčin medzi amlodipínom a chlortalidónom nebol významný rozdiel (RR 0,96 %; 95 % IS [0,89-1,02] p=0,20).

Ďalšie informácie:

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

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

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

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo zamerané na skúmanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe ACE inhibítormi alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nepriaznivých výsledkov. V skupine s aliskirénom bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Olmesartan-medoxomil/amlodipín

Po perorálnom užití olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu sa maximálna plazmatická koncentrácia olmesartanu dosiahne za 1,5 – 2 hodiny a amlodipínu za 6 – 8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie dvoch liečiv z olmesartanu-medoxomilu/amlodipínu sú ekvivalentné rýchlosti a miere absorpcie po užití týchto dvoch zložiek ako samostatných tabliet. Jedlo neovplyvňuje biologickú dostupnosť olmesartanu a amlodipínu z Reverantzy.

Olmesartan-medoxomil (liečivo Reverantzy)

Absorpcia a distribúcia

Olmesartan-medoxomil je proliečivo. Počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa prostredníctvom esteráz v sliznici čreva a portálnej krvi rýchlo mení na farmakologicky aktívny metabolit olmesartan. V plazme ani v exkrétoch nebol zistený intaktný olmesartan-medoxomil ani intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy bola 25,6 %.

Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) olmesartanu sa dosiahne asi za 2 hodiny po perorálnom podaní olmesartanu/medoxomilu a plazmatické koncentrácie olmesartanu sa zvyšujú približne lineárne so zvyšovaním jednorazových perorálnych dávok až do približne 80 mg. Jedlo malo minimálny vplyv na biologickú dostupnosť olmesartanu, a preto sa olmesartan-medoxomil môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike olmesartanu súvisiace s pohlavím.

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

Biotransformácia a eliminácia

Celkový plazmatický klírens olmesartanu bol spravidla 1,3 l/h (CV, 19 %) a bol relatívne pomalý v porovnaní s prietokom krvi pečeňou (približne 90 l/h). Po jednorazovej perorálnej dávke olmesartanu-medoxomilu značeného ^{14}C sa 10 % – 16 % podanej rádioaktivity vylúčilo močom (veľká väčšina do 24 hodín po podaní dávky) a zvyšná časť zachytenej rádioaktivity sa vylúčila stolicou. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že olmesartan sa vylučuje obličkami (cca 40 %) aj hepatobiliárne (cca 60 %). Celá získaná rádioaktivita bola identifikovaná ako olmesartan. Nebol zistený žiadny ďalší významný metabolit.

Enterohepatálna recyklácia olmesartanu je minimálna. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľučou, použitie u pacientov s obštrukciou žľčových ciest je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Terminálny eliminačný polčas olmesartanu sa pohybuje medzi 10 a 15 hodinami po viacnásobnom perorálnom podaní. Rovnovážny stav sa dosiahne po niekoľkých prvých dávkach a po 14 dňoch opakovaného podávania sa ďalšia akumulácia nedokázala. Renálny klírens je približne 0,5 – 0,7 l/h a nezávisí od dávky.

Liekové interakcie

Kolesevelam, sekvestrant žľových kyselín:

Súbežné podávanie 40 mg olmesartanu-medoxomilu a 3750 mg kolesevelamiumchloridu zdravým dobrovoľníkom malo za následok 28 % zníženie C_{max} a 39 % zníženie AUC olmesartanu. Slabšie účinky, 4 % a 15 % zníženie C_{max} a AUC v uvedenom poradí, boli pozorované, keď bol podávaný olmesartan-medoxomil 4 hodiny pred kolesevelamiumchloridom. Eliminačný polčas olmesartanu bol znížený o 50 až 52 % bez ohľadu na to, či sa podával súbežne alebo 4 hodiny pred kolesevelamiumchloridom (pozri časť 4.5).

Amlodipín (liečivo Reverantzy)

Absorpcia a distribúcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s dosiahnutím najvyššej hladiny v krvi medzi 6-12 h po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť bola stanovená medzi 64 a 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* preukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaných na plazmatické proteíny. Absorpcia amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

Biotransformácia a eliminácia

Terminálny eliminačný plazmatický polčas je 35-50 h pri dávkovaní jedenkrát denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % materskej zlúčeniny a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Olmesartan-medoxomil a amlodipín (liečivá Reverantzy)

Osobitné populácie

Pediatrická populácia (vek do 18 rokov)

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa farmakokinetiky v pediatrickej populácii.

Staršie osoby (vo veku 65 rokov a viac)

U pacientov s hypertenziou je AUC olmesartanu v rovnovážnom stave zvýšená asi o 35 % u starších ľudí (vo veku 65 - 75 rokov) a asi o 44 % u veľmi starých ľudí (≥ 75 rokov) v porovnaní s mladšou vekovou skupinou (pozri časť 4.2). Môže to aspoň čiastočne súvisieť s priemerným znížením renálnej funkcie u tejto skupiny pacientov. Odporúčané dávkovanie je však u starších ľudí rovnaké, aj keď sa pri zvyšovaní dávky vyžaduje opatrnosť.

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladších jedincov. Klírens amlodipínu má tendenciu znižovať sa s následným zvýšením AUC a eliminačným polčasom u starších ľudí. Predĺženie AUC a eliminačný polčas u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa v tejto štúdii pre danú vekovú skupinu pacientov očakávalo (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa AUC olmesartanu v rovnovážnom stave zvýšila o 62 % pri miernej, 82 % pri stredne závažnej alebo 179 % pri závažnej poruche funkcie obličiek v porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami (pozri časti 4.2 a 4.4).

Amlodipín sa do značnej miery metabolizuje na neaktívne metabolity. 10 % liečiva sa vylučuje močom v nezmenenej podobe. Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nezodpovedajú stupňu poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov sa amlodipín môže podávať v normálnej dávke. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke sú hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % a 65 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná frakcia olmesartanu po 2 hodinách po podaní zdravým osobám bola 0,26 %, u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene bola 0,34 % a 0,41 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Po opakovanej dávke u pacientov so stredne závažnou poruchou pečene je priemerná AUC opäť o 65 % vyššia ako u zdravých kontrolných skupín. Priemerná C_{max} olmesartanu je podobná u pacientov s poruchou funkcie pečene ako u zdravých osôb. Olmesartan-medoxomil sa nehodnotil u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4).

Klinické údaje o podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Klírens amlodipínu je znížený a polčas predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene, čo sa prejavuje zvýšením AUC o približne 40 % – 60 % (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe predklinického profilu toxicity jednotlivých liečiv sa v ich kombinácii nepredpokladajú žiadne exacerbácie toxicity, pretože cieľové miesta účinku liečiv sú odlišné, t. j. obličky v prípade olmesartanu-medoxomilu a srdce v prípade amlodipínu.

V 3-mesačnej štúdii toxicity po opakovanom podaní perorálnych dávok v kombinácii olmesartan-medoxomil/amlopidín sa u potkanov pozorovali nasledujúce zmeny: pokles parametrov súvisiacich s počtom červených krviniek a zmeny obličiek, ktoré môžu byť vyvolané zložkou olmesartan-medoxomil; zmeny na črevách (luminálna dilatácia a difúzne zhrubnutie sliznice ilea a hrubého čreva), zmeny nadobličiek (hypertrofia glomerulárnych kortikálnych buniek a vakuolizácia fascikulárnych kortikálnych buniek) a hypertrofia kanálikov v mliečnych žľazách, ktoré môžu byť vyvolané amlodipínovou zložkou.

Tieto zmeny nepredstavovali zvýšenie dovtedy hlásenej a existujúcej toxicity jednotlivých liečiv ani nenavodzovali žiadnu novú toxicitu a nepozorovali sa žiadne toxikologicky synergické účinky.

Olmesartan-medoxomil (liečivo Reverantzy)

V štúdiách chronickej toxicity na potkanoch a psoch vykazoval olmesartan-medoxomil podobné účinky ako iné antagonisty receptorov AT1 a ACE inhibítory: v krvi zvýšená hodnota močoviny (blood urea nitrogen, BUN) a kreatinínu; zníženie hmotnosti srdca, zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), histologické nálezy naznačujúce poškodenie obličiek (regeneračné lézie renálneho epitelu, zhrubnutie bazálnej membrány, dilatácia tubulov). Tieto nežiaduce účinky spôsobené farmakologickým účinkom olmesartanu-medoxomilu sa vyskytli aj v predklinických štúdiách s inými antagonistami receptorov AT1 a ACE inhibítormi a možno ich znížiť súčasným perorálnym podaním chloridu sodného.

U oboidvoch druhov zvierat sa zistilo zvýšenie aktivity renínu v plazme a hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Zdá sa však, že tieto zmeny, typické pre skupinu ACE inhibítorov a pre iné antagonisty receptorov AT1, nemajú žiadny klinický význam.

Zistilo sa, že rovnako ako iné antagonisty receptorov AT1, aj olmesartan-medoxomil zvyšoval výskyt chromozómových zlomov v bunkových kultúrach *in vitro*. V niekoľkých *in vivo* štúdiách s olmesartanom-medoxomilom podávaným vo veľmi vysokých perorálnych dávkach až do 2000 mg/kg sa nezistili žiadne významné účinky. Súhrnné údaje z programu komplexného testovania genotoxicity naznačujú, že je nepravdepodobné, aby mal olmesartan v klinickom používaní genotoxický účinok.

Olmesartan-medoxomil nebol karcinogénny v 2-ročnej štúdiu na potkanoch ani v dvoch 6-mesačných štúdiách karcinogenicity na transgénnych myšiach.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch olmesartan-medoxomil neovplyvňoval fertilitu a nedokázali sa teratogénne účinky. Rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II, aj po expozícii olmesartanu-medoxomilu sa prežívanie potomstva znížilo a po expozícii samíc v neskorých štádiách gravidity a počas laktácie sa pozorovala dilatácia obličkovej panvičky. Rovnako ako iné antihypertenzíva, aj olmesartan-medoxomil bol toxickjší pre gravidné králiky ako pre gravidné potkany, avšak bez akéhokolvek náznaku fetotoxického účinku.

Amlodipín (liečivo Reverantzy)

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorenie pôrodu, predĺženie pôrodnej doby a zníženie prežívania mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí stanovená v mg/kg.

Porucha fertility

Nezistil sa žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samci 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-krát* viac ako maximálna odporúčaná dávka pre človeka 10 mg na základe mg/m²).

V inej štúdiu, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre človeka na základe mg/kg, bol zaznamenaný pokles folikuly-stimulujúceho hormónu v plazme a testosterónu a zníženie hustoty spermii a počtu zreých spermii a Sertolihových buniek.

Karcinogénny a mutagénny účinok

Potkany a myši liečené amlodipínom podávaným v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby poskytovali denné dávky 0,5 mg /kg/deň; 1,25 mg /kg/deň a 2,5 mg /kg/deň, nebol preukázaný karcinogénny účinok. Najvyššia dávka (pre myši, podobne ako pre potkany, dvojnásobok* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg na základe mg/m²) bola blízko maximálnej tolerovanej dávky pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom ani na úrovni génov či chromozómov.

* na základe telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická
kroskarmelóza, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172) (pre silu 40 mg/5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

51 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre OPA-Al-PVC/Al.

Veľkosti balenia: 14, 28, 30 alebo 56 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14,
60528 Frankfurt am Main
Nemecko
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Reverantza 20 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0240/20-S
Reverantza 40 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0241/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022