

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olssa 20 mg/5 mg potahované tablety  
Olssa 40 mg/5 mg potahované tablety  
Olssa 40 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olssa 20 mg/5 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 20 mg a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Olssa 40 mg/5 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Olssa 40 mg/10 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Pomocná látka se známým účinkem:

	Potahované tablety 20 mg/5 mg	Potahované tablety 40 mg/5 mg	Potahované tablety 40 mg/10 mg
laktosa	3,99 mg	7,98 mg	7,98 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Olssa 20 mg/5 mg potahované tablety:

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety se zkosenými hranami. Rozměry tablety: průměr: 7 mm, tloušťka: 2,5–4,2 mm.

Olssa 40 mg/5 mg potahované tablety:

Světle hnědožluté, kulaté, bikonvexní, potahované tablety se zkosenými hranami, s vyraženou značkou „5“ na jedné straně tablety. Rozměry tablety: průměr: 9 mm, tloušťka: 3,6–5,3 mm.

Olssa 40 mg/10 mg potahované tablety:

Hnědočervené, kulaté, bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně tablety. Rozměry tablety: průměr: 9 mm, tloušťka: 3,6–5,3 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Olssa je indikován jako substituční terapie k léčbě pacientů s esenciální hypertenzí, kteří již jsou léčeni olmesartanem a amlodipinem podávaným souběžně při stejné dávce jako je obsažena

v kombinaci.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Olssa je jedna tableta denně.

Fixní kombinace dávek není vhodná k iniciální terapii.

Před přechodem na přípravek Olssa mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách jednotlivých složek užívaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Olssa má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku.

### *Zvláštní populace*

#### Starší pacienti

U starších pacientů není nutné upravovat dávku, ale zvyšování dávkování musí být prováděno opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

Maximální dávka 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.

Použití přípravku Olssa u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) se nedoporučuje, protože zkušenosti s použitím u této skupiny pacientů jsou jen omezené (viz body 4.4, 5.2).

#### Porucha funkce jater

Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Olssa podáván s opatrností (viz body 4.4, 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávka 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně a maximální dávka nesmí překročit 20 mg jednou denně.

U pacientů s poruchou funkce jater užívajících již diuretika a/nebo jiná antihypertenziva se doporučuje pečlivé sledování krevního tlaku a funkcí ledvin. Zkušenosti s podáváním olmesartan-medoxomilu pacientům s těžkou poruchou funkce jater nejsou, a proto se podávání této skupině pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma amlodipinu; nastavení dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší doporučené dávky (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem k olmesartanové složce přípravku Olssa se užívání v této skupině pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost olmesartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání:

Tablety se mají polykat a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Tableta se nesmí žvýkat. Doporučuje se, aby se přípravek Olssa užíval každý den přibližně ve stejnou

dobu, s jídlem nebo bez jídla.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku.

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

Obstrukce žlučových cest (viz bod 5.2).

Těžká hypotenze.

Šok (včetně kardiogenního šoku).

Obstrukce levokomorového odtoku (např. aortální stenóza vysokého stupně).

Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Souběžné užívání přípravku Olssa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Intestinální angioedém*

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém včetně olmesartanu-medoxomilu (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-medoxomilem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

#### *Intravaskulární volumová deplece*

Symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, se může vyskytnout u pacientů s nedostatkem tekutin a/nebo sodíku v důsledku silné léčby diuretiky, dietního omezení příjmu soli, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy je třeba před podáním přípravku Olssa upravit.

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

U pacientů, jejichž tonus cév a funkce ledvin závisí především na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron (např. pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), bývá léčba jinými léky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, azotemií, oligurií nebo vzácně akutním selháním ledvin. Možnost vzniku obdobných reakcí nelze vyloučit ani u antagonistů receptorů pro angiotensin II.

#### *Pacienti se srdečním selháním*

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### *Renovaskulární hypertenze*

Pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie zásobující jednu fungující ledvinu jsou ve zvýšené míře ohroženi závažnou hypotenzí a nedostatečností ledvin, pokud jsou léčeni přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotensin-aldosteron.

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

Přípravek Olssa se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 20 \text{ ml/min}$ ) nedoporučuje (viz body 4.2, 5.2).

Zkušenosti s podáváním přípravku Olssa pacientům po nedávné transplantaci ledvin nebo pacientům s terminálním stádiem poškození ledvin (tj. clearance kreatininu  $< 12 \text{ ml/min}$ ) nejsou.

Pokud přípravek Olssa užívají pacienti s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně sledovat pravidelně hladiny draslíku v séru a hladinu kreatininu.

#### *Porucha funkce jater*

Zkušenosti s podáváním pacientům s těžkou poruchou funkce jater nejsou, a proto se podávání přípravku Olssa v této skupině pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Je-li přípravek Olssa podáván pacientům s lehkou 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).

Hodnoty plazmatického poločasů amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případech zvyšování dávky.

#### *Hyperkalemie*

Užívání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, by mohlo způsobit hyperkalemii.

Riziko, že by hyperkalemie mohla být fatální, je zvýšeno u starších lidí, u pacientů s renální insuficiencí a u pacientů s diabetem, u pacientů souběžně léčených jinými přípravky, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s přidruženými obtížemi.

Před zvažováním souběžného užívání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotensin-aldosteron je třeba zvážit poměr mezi přínosem a rizikem a jiné alternativy léčby.

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

- Diabetes, poškození ledvin, věk (nad 70 let).
- Kombinace s jedním nebo více jinými léčivými přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotensin-aldosteron a/nebo doplňky draslíku. Některé léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků by mohly vyvolat hyperkalemii: náhrady solí obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotensin II, nesteroidní antiflogistika (včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresní látky jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim.
- Přidružené obtíže, především dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. infekční onemocnění), rozklad buněk (např. akutní ischemie končetin, rabdomyolýza, rozsáhlé trauma).

U ohrožených pacientů se doporučuje pečlivé sledování draslíku v séru (viz bod 4.5).

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

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### *Lithium*

Stejně jako u jiných antagonistů receptorů pro angiotensin II, souběžné užívání přípravku Olssa a lithia se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

Protože přípravek Olssa obsahuje amlodipin, je stejně jako u všech ostatních vazodilatancí indikována u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zvláštní opatrnost.

#### *Primární aldosteronismus*

Pacienti s primárním aldosteronismem obecně neodpovídají na antihypertenziva působící inhibicí systému renin-angiotensin-aldosteron. Proto se používání přípravku Olssa u těchto pacientů nedoporučuje.

#### *Sprue-like enteropatie*

Několik měsíců až let po zahájení léčby byl velmi vzácně u pacientů užívajících olmesartan hlášen

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

#### *Etnické rozdíly*

Protože přípravek Olssa obsahuje olmesartan-medoxomil, antihypertenzní účinek je poněkud nižší u černošské populace než u jiných pacientů. Je to pravděpodobně způsobeno vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu u černošských pacientů trpících hypertenzí.

#### *Těhotenství*

Užívání antagonistů angiotensinu II (AIIRA) nesmí být zahajováno během těhotenství. Pokud není pokračování léčby AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která jsou v těhotenství považována za bezpečná. Pokud pacientka otěhotní, léčba AIIRA musí být okamžitě ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávek (viz body 4.2 a 5.2). Pokud je vyžadována titrace na maximální dávku 40 mg olmesartan-medoxomilu denně, má být krevní tlak pečlivě sledován.

#### *Jiné*

Stejně jako u jiných antihypertenziv, nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou cerebrovaskulární chorobou může vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Přípravek Olssa obsahuje laktosu. 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 1 mmol (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**

### *Interakce související s olmesartan-medoxomilem*

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### *Vliv jiných léčivých přípravků na olmesartan-medoxomil:*

#### *Jiná antihypertenziva*

Účinek olmesartan-medoxomilu na snížení krevního tlaku může být zvýšen souběžným užíváním jiných antihypertenziv.

#### *ACE inhibitory, blokátory receptoru pro angiotensin II nebo aliskiren*

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

#### *Doplňky draslíku a kalium šetřící diuretika*

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

#### *Nesteroidní antiflogistika (NSAID)*

NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové v dávkách > 3g/den a inhibitorů COX-2) a antagonisté receptorů pro angiotensin II mohou působit synergicky snižováním glomerulární filtrace. Rizikem souběžného užívání NSAID a antagonistů angiotensinu II je výskyt akutního selhání ledvin. Z tohoto důvodu se doporučuje sledování funkcí ledvin na počátku léčby a pravidelná hydratace pacienta. Kromě toho souběžné užívání může snižovat antihypertenzní působení antagonistů receptorů pro angiotensin II, což může vést k částečné ztrátě jejich účinnosti.

#### *Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin*

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

#### *Jiné látky*

Po léčbě antacidy (hydroxid hlinito-hořečnatý) bylo pozorováno mírné snížení biologické dostupnosti olmesartanu. Souběžné podávání warfarinu a digoxinu nemělo vliv na farmakokinetiku olmesartanu.

#### Vliv olmesartan-medoxomilu na jiné léčivé přípravky:

##### *Lithium*

Při souběžném podávání lithia a ACE inhibitorů či antagonistů angiotensinu II bylo pozorováno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Proto se souběžné používání olmesartan-medoxomilu a lithia nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je souběžné použití nutné, doporučuje se pečlivé sledování hladin lithia v séru.

##### *Jiné látky*

Látky, které byly zkoumány ve specifických klinických studiích na zdravých dobrovolnících, byly warfarin, digoxin, antacidum (hydroxid hlinito-hořečnatý), hydrochlorothiazid a pravastatin. Klinicky významné interakce nebyly pozorovány a zvláště olmesartan-medoxomil neměl významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu nebo farmakokinetiku digoxinu.

*In vitro* olmesartan nevykazuje klinicky významné inhibiční účinky na lidské enzymy cytochromu P450, tj. enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 a nemá žádné nebo jen minimální indukční účinky na aktivitu cytochromu P450 potkanů. Proto nebyly provedeny *in vivo* studie interakcí se známými inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450 a klinicky významné interakce mezi olmesartanem a léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 uvedenými výše se nepředpokládají.

#### Interakce související s amlodipinem

##### Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

##### *CYP3A4 inhibitory*

Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

#### *CYP3A4 induktory*

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.

Souběžné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

#### *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

#### Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku je větší při podání jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

#### *Takrolimus*

Existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu, pokud se podává souběžně s amlodipinem, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, je nutné při podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem sledovat hladinu takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávku takrolimu.

#### *mTOR inhibitory (Mechanistic Target of Rapamycin)*

mTOR inhibitory, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorům.

#### *Cyklosporin*

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

#### *Simvastatin*

Souběžné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. Limit dávky simvastatinu je 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

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

### Těhotenství

#### *Olmestartan-medoxomil*

Užívání AIIRA se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání AIIRA je v druhém a třetím trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologická data týkající se rizika teratogenity po užívání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivá; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. I když kontrovaná epidemiologická data týkající se rizik při užívání AIIRA nejsou, podobná rizika by mohla existovat i pro tuto skupinu léků. Pokud není pokračování léčby AIIRA považováno za

nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají ověřený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Pokud pacientka otěhotní, léčba AIIIRA musí být okamžitě ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

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

Jestliže byli AIIIRA užíváni od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se kontrolní vyšetření funkce ledvin a lebky ultrazvukem.

Kojenci, jejichž matky užívaly AIIIRA, musí být pečlivě pozorováni kvůli hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

#### *Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

V důsledku toho se přípravek Olssa během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné informace o užívání přípravku Olssa v období kojení, užívání přípravku Olssa se nedoporučuje a preferují se alternativní léky s lépe stanoveným bezpečnostním profilem v období kojení, a to zejména pokud je kojeno novorozené nebo předčasně narozené dítě.

Olmesartan se vylučuje do mléka samic potkanů, ale není známo, zda se vylučuje také do lidského mateřského mléka.

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

#### Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

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

Přípravek Olssa může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při řízení vozidel nebo při obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že při antihypertenzní léčbě se může objevit závrať, bolest hlavy, únava nebo nauzea, což může zhoršit schopnost reagovat. Opatrnost se doporučuje zejména na počátku léčby.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

##### *Olmesartan-medoxomil*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě olmesartan-medoxomilem jsou bolest hlavy (7,7 %), příznaky podobné chřipkovým (4,0 %) a závrať (3,7 %).

V placebem kontrolovaných studiích monoterapie byla pouze závrať jednoznačně spojena s léčbou (2,5% incidence u olmesartan-medoxomilu a 0,9% u placeba).

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

#### *Amlodipin*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

Následující terminologie se používají ke klasifikaci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost	
		Amlodipin	Olmesartan
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	velmi vzácné	méně časté
	Leukocytopenie	velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	-	méně časté
	Alergické reakce	velmi vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie	-	časté
	Hyperkalemie	-	vzácné
	Hyperglykemie	velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Deprese, nespavost, změny nálady (včetně úzkosti)	méně časté	-
	Zmatenost	vzácné	-
Poruchy nervového systému	Somnolence	časté	
	Závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)	časté	časté
	Třes, dysgeuzie, hypestézie, parestézie, synkopa	méně časté	-
	Hypertonie, periferní neuropatie	velmi vzácné	-
	Extrapyramidová porucha	není známo	-
Poruchy oka	Porucha zraku (včetně diplopie)	časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	méně časté	-
	Vertigo	-	méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	časté	-
	Arytmie (včetně ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace), bradykardie	méně časté	-
	Angina pectoris	-	méně časté
	Infarkt myokardu	velmi vzácné	-
Cévní poruchy	Zrudnutí	časté	
	Hypotenze	méně časté	vzácné
	Vaskulitida	velmi vzácné	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	časté	-
	Bronchitida, faryngitida	-	časté
	Rinitida	méně časté	časté
	Kašel	méně časté	časté

<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Změna funkce střev (včetně průjmu či zácpy)	časté	-
	Nauzea	časté	časté
	Gastroenteritida		časté
	Bolest břicha, dyspepsie	časté	časté
	Průjem	-	časté
	Zvracení	méně časté	méně časté
	Sucho v ústech	méně časté	-
	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní	velmi vzácné	-
	Sprue-like enteropatie	-	velmi vzácné (viz bod 4.4)
	Intestinální angioedém	-	vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida, žloutenka	velmi vzácné	
	Zvýšení jaterních enzymů	velmi vzácné *	časté
	Autoimunitní hepatitida**	-	není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Kopřivka	méně časté	méně časté
	Exantém	méně časté	méně časté
	Alergická dermatitida	-	méně časté
	Alopecie, purpura, změna barvy kůže	méně časté	-
	Svědění, vyrážka	méně časté	méně časté
	Hyperhidróza	méně časté	-
	Erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita	velmi vzácné	-
	Angioedém	velmi vzácné	vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	není známo	-
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Otok kotníků	časté	-
	Artritida, bolest kostí	-	časté
	Myalgie	méně časté	méně časté
	Bolest zad	méně časté	časté
	Artralgie	méně časté	-
	Spasmus svalů	časté	vzácné
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Hematurie, infekce močových cest	-	časté
	Akutní selhání ledvin, insuficience ledvin		vzácné
	Poruchy močení, nykturie, zvýšená četnost močení	méně časté	-
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Impotence, gynekomastie	méně časté	-
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Edém	velmi časté	-
	Periferní edém	-	časté
	Příznaky podobné chřipkovým	-	časté
	Únava	časté	časté
	Edém obličeje	-	méně časté
	Bolest	méně časté	časté
	Astenie	časté	méně časté
	Bolest na hrudi	méně časté	časté
	Malátnost	méně časté	méně časté

	Letargie	-	vzácné
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost	méně časté	-
	Zvýšení močoviny v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	-	časté
	Zvýšení kreatininu v krvi	-	vzácné

\*nejčastěji odpovídající cholestáze.

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

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidových syndromů.

V časové souvislosti s užíváním blokátorů receptorů angiotensinu II byly hlášeny jednotlivé případy rابدomyolýzy.

#### Další informace pro vybrané populace

U starších lidí je výskyt hypotenze mírně zvýšen, a to z vzácného výskytu na méně častý výskyt.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Co se týče předávkování olmesartan-medoxomilem u lidí, k dispozici jsou jen omezené informace. Nejpravděpodobnější účinky olmesartan-medoxomilu při předávkování jsou hypotenze a tachykardie; s bradykardií by bylo možné se setkat při stimulaci parasymptiku (vagu).

Dostupná data ukazují, že značné předávkování amlodipinem může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla též hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku a úmrtí.

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.

### Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinu vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí

zdravým dobrovolníkům během 2 hodin po požití amlodipinu 10 mg snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, nepředpokládá se, že by dialýza byla účinná.

Informace o možném odstranění olmesartanu dialýzou nejsou k dispozici.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

*Olmesartan-medoxomil*

#### Mechanismus účinku/Farmakodynamické účinky

Olmesartan-medoxomil je silným, po perorálním podání aktivním, selektivním antagonistou receptorů pro angiotensin II (typ AT<sub>1</sub>). Předpokládá se, že blokuje všechny účinky angiotensinu II zprostředkované AT<sub>1</sub> receptory, a to bez ohledu na zdroj a cestu syntézy angiotensinu II. Výsledkem selektivního antagonismu receptorů pro angiotensin II (AT<sub>1</sub>) je zvýšení hladiny reninu v plasmě a koncentrací angiotensinu I a II a mírné snížení koncentrace aldosteronu v plasmě.

Angiotensin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotensin-aldosteron a hraje významnou roli v patofyziologii hypertenze modifikované (AT<sub>1</sub>) receptory typu 1.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Při hypertenzi vyvolává olmesartan-medoxomil na dávce závislé, dlouho přetrvávající snížení arteriálního krevního tlaku. Hypotenze po první dávce nebyla zaznamenána, stejně jako tachyfylaxe v průběhu dlouhodobé léčby nebo znovu objevení hypertenze po ukončení léčby.

Dávkování olmesartan-medoxomilu jednou denně zajišťuje efektivní a plynulé snížení krevního tlaku v průběhu dávkovacího intervalu 24 hodin. Užívání jednou denně vyvolává obdobné snížení krevního tlaku jako užívání dvakrát denně při zachování stejné celkové denní dávky.

Při kontinuální léčbě je maximálního snížení krevního tlaku dosaženo přibližně okolo 8. týdne po zahájení léčby, ačkoli podstatný antihypertenzní účinek je pozorován již po 2 týdnech léčby. Při souběžném užívání s hydrochlorothiazidem je snižování krevního tlaku aditivní a souběžné podávání je dobře snášeno.

Účinek olmesartanu na mortalitu a morbiditu není dosud znám.

Randomizovaná studie Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) na 4447 pacientech s diabetem mellitem typu 2, normoalbuminurií a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem zkoumala, zda by léčba olmesartanem mohla oddálit nástup mikroalbuminurie. Medián sledování byl 3,2 let a pacienti v této době užívali navíc k jiným antihypertenzivům, s výjimkou ACE inhibitorů nebo inhibitorů uvolňování angiotensinu, buď olmesartan nebo placebo.

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

Co se týče sekundárních cílových parametrů, kardiovaskulární příhody se objevily u 96 pacientů

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

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

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

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

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

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

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 blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

### *Amlodipin*

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, snížení zatížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.

2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zvýšení přísunu kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou či variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování 1× denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG, a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu tablet nitroglycerinu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky ani změny koncentrací lipidů v plazmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Olmesartan-medoxomil*

#### Absorpce a distribuce

Olmesartan-medoxomil je proléčivo. Ve střevní sliznici a v portální krvi je během absorpce z gastrointestinálního traktu rychle přeměňován esterázami na farmakologicky účinný metabolit olmesartan.

Intaktní olmesartan-medoxomil nebo intaktní boční řetězec medoxomilové složky byly detekovány v plasmě nebo exkrettech. Průměrná absolutní biologická dostupnost olmesartanu z tablet byla 25,6 %.

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

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

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

Olmesartan se velmi váže na plasmatické bílkoviny (99,7 %), ale potenciál ke klinicky významným interakcím následkem vytěsnění z vazby na bílkoviny mezi olmesartanem a jinými souběžně podávanými léky, které se také vysoce váží na plasmatické bílkoviny, je nízký (což bylo potvrzeno nepřítomností klinicky významných interakcí mezi olmesartanem a warfarinem). Vazba olmesartanu na krevní buňky je zanedbatelná. Průměrný distribuční objem po intravenózním podání je nízký (16–29 l).

#### Biotransformace a eliminace

Celková plasmatická clearance byla 1,3 l/h (CV, 19 %) a byla relativně pomalá ve srovnání s průtokem krve játry (cca 90 l/h). Po jednorázovém perorálním podání  $^{14}C$ -značeného olmesartan-medoxomilu se 10–16 % podané radioaktivity objevilo v moči (velká většina v průběhu 24 hodin po podání dávky) a zbytek radioaktivity byl zaznamenán ve stolici. Na základě systémové dostupnosti 25,6 % lze vypočítat, že absorbovaný olmesartan je odstraňován jak renální exkrecí (cca 40 %), tak hepato-biliární exkrecí (cca 60 %). Veškerá zaznamenaná radioaktivita byla identifikována jako

olmesartan. Další významné metabolity nebyly detekovány. Enterohepatální oběh olmesartanu je minimální. Protože velké množství olmesartanu se vylučuje žlučí, použití u pacientů s obstrukcí žlučových cest je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

#### Farmakokinetika u vybraných populací

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

U starších lidí (65–75 let) trpících hypertenzí byla AUC ve steady state ve srovnání s mladšími věkovými skupinami zvýšena o cca 35 % a u velmi starých lidí ( $\geq 75$  let) o cca 44 %. Toto zvýšení by mohlo být alespoň částečně spojeno se zhoršenými funkcemi ledvin u této skupiny pacientů.

##### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla AUC ve steady state ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena o 62 %, 82 %, resp. 179 % (viz body 4.2, 4.4).

##### *Porucha funkce jater:*

Po jednorázovém perorálním podání byly hodnoty AUC olmesartanu o 6 % resp. 65 % vyšší při lehké resp. středně těžké poruše funkce jater než u odpovídajících zdravých dobrovolníků. Nevázaná frakce olmesartanu ve 2. hodině po podání u zdravých dobrovolníků, u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla 0,26 %, 0,34 % resp. 0,41 %. Po opakovaném podání pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater byla průměrná AUC olmesartanu opět o 65 % vyšší než u zdravých dobrovolníků. Průměrné hodnoty  $C_{\max}$  olmesartanu byly u pacientů s poruchou funkce jater a zdravých jedinců podobné. Olmesartan-medoxomil nebyl posuzován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4).

#### Lékové interakce

##### *Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin:*

Souběžné podávání 40 mg olmesartan-medoxomilu a 3750 mg kolesevelam-hydrochloridu zdravými dobrovolníky mělo za následek 28% snížení  $C_{\max}$  a 39% snížení AUC olmesartanu. Menší účinek, 4% a 15% snížení  $C_{\max}$  a AUC bylo pozorováno, pokud byl olmesartan-medoxomil podán 4 hodiny před užitím kolesevelam-hydrochloridu. Eliminační poločas olmesartanu byl snížen o 50–52 % bez ohledu na to, zda byl podán souběžně s kolesevelam-hydrochloridem nebo 4 hodiny před kolesevelam-hydrochloridem (viz bod 4.5).

##### *Amlodipin*

#### Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny v plazmě:

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny. Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

#### Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35–50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů.

##### *Zvláštní populace*

#### Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší

poločas a nárůst AUC o přibližně 40–60 %.

#### Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Olmesartan-medoxomil*

Ve studiích chronické toxicity provedených na potkanech a psech vykazoval olmesartan-medoxomil obdobné účinky jako jiní antagonisté AT<sub>1</sub> receptorů a ACE inhibitory: zvýšení močoviny v krvi (BUN) a kreatininu (v důsledku funkčních změn ledvin způsobených bloádou AT<sub>1</sub> receptorů); snížení váhy srdce; snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit); histologické známky poškození ledvin (regenerační léze renálního epitelu, ztlustění bazální membrány, dilatace tubulů). Tyto nežádoucí účinky způsobené farmakologickým působením olmesartan-medoxomilu se vyskytly také v preklinických studiích provedených s jinými antagonisty AT<sub>1</sub> receptorů a ACE inhibitory a mohou být omezeny souběžným perorálním podáváním chloridu sodného.

U obou živočišných druhů bylo pozorováno zvýšení aktivity plasmatického reninu a hypertrofiie/hyperplazie juxtaglomerulárních buněk ledvin. Tyto změny, které patří mezi typické účinky ACE inhibitorů a antagonistů AT<sub>1</sub> receptorů, by nemusely mít klinickou významnost.

Stejně jako u jiných antagonistů AT<sub>1</sub> receptorů bylo zjištěno, že olmesartan-medoxomil zvyšuje incidenci zlomů chromozomů v buněčných kulturách *in vitro*. V několika *in vivo* studiích provedených s olmesartan-medoxomilem ve velmi vysokých dávkách (až 2000 mg/kg) podávaných perorálně nebyly pozorovány žádné významné účinky. Data z komplexní studie genotoxicity naznačují, že olmesartan velmi pravděpodobně nemá genotoxické účinky při klinickém používání.

Olmesartan-medoxomil nebyl karcinogenní ani u potkanů (dvouletá studie) ani u myši, u kterých byl testován ve dvou studiích kancerogenity po dobu 6 měsíců s použitím transgenních modelů.

Ve studiích reprodukční toxicity provedených na potkanech neovlivňoval olmesartan-medoxomil plodnost a nebyly zaznamenány ani teratogenní účinky. Společně s jinými antagonisty angiotensinu II, přežití potomků bylo po expozici olmesartan-medoxomilem sníženo a dilatace ledvinné pánvičky byla pozorována po expozici samic v pokročilé fázi březosti a při kojení. Společně s jinými antihypertenzivy, olmesartan-medoxomil byl více toxický pro březí samice králíků než pro březí samice potkanů, avšak známky fetotoxicity nebyly pozorovány.

#### *Amlodipin*

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Reprodukční studie u potkanů prokázaly zpoždění porodu, obtížný porod a snížení přežití plodů a mláďat při vysokých dávkách. Nebyly pozorovány účinky na plodnost potkanů léčených perorálně amlodipin-maleátem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dnů před pářením) v dávkách až do 10 mg amlodipinu/kg/den (přibližně 10násobek maximální doporučené dávky pro člověka 10 mg/den na základě mg/m<sup>2</sup>).

#### *Kombinace olmesartan-medoxomilu a amlodipinu*

Perorální podávání kombinace olmesartan-medoxomilu a amlodipinu po dobu 90 dnů potkanům v dávce 60/15 mg/kg/den způsobilo eroze žaludku doprovázené mírným ohniskovým akutním zánětem převážně u samic. Podobné eroze žaludku byly zjištěny u vysoké dávky olmesartan-medoxomilu, což naznačuje, že za tento účinek u zvířat, které dostávají tuto kombinaci, je zodpovědný tento lék.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (mikrokrystalická celulóza; koloidní bezvodý oxid křemičitý)  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Monohydrát laktosy  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Magnesium-stearát (E 470b)

*Potahová vrstva pro potahované tablety 20 mg/5 mg:*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek

*Potahová vrstva pro potahované tablety 40 mg/5 mg:*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E 172)

*Potahová vrstva pro potahované tablety 40 mg/10 mg:*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 potahovaných tablet, v krabičce.  
Jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC//Al): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

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

Olssa 20 mg/5 mg potahované tablety: 58/704/16-C

Olssa 40 mg/5 mg potahované tablety: 58/705/16-C

Olssa 40 mg/10 mg potahované tablety: 58/706/16-C

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

Datum první registrace: 6. 12. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 8. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 3. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).