Sp.zn.sukls140684/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Reverantza 20 mg/5 mg potahované tablety
Reverantza 40 mg/5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Reverantza 20 mg/5 mg, potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 20 mg a amlodipinum 5mg (ve formě amlodipini besilas).
Reverantza 40 mg/5 mg, potahované tablety:Jedna potahovaná tableta obsahuje olmesartanum medoxomilum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Reverantza 20 mg/5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „L“ na jedné straně, hladké na druhé straně, o průměru 6,1 mm.
Reverantza 40 mg/5 mg: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „I“ na jedné straně, hladké na druhé straně, o průměru 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Reverantza je určen dospělým pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven při monoterapii olmesartan-medoxomilem nebo amlodipinem (viz bod 4.2 a bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí
Doporučené dávkování přípravku Reverantza je 1 tableta denně.

Reverantza 20 mg/5 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven 20 mg olmesartan-medoxomilu nebo 5 mg amlodipinu.
Reverantza 40 mg/5 mg smí být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven přípravkem Reverantza 20 mg/5 mg.

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

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

Reverantza lze užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Zvláštní populace

Starší lidé (65 let a starší)
U starších lidí není obvykle nutné upravovat doporučené dávkování, ale zvyšování dávkování musí být prováděno opatrně (viz body 4.4 a 5.2).
Pokud je třeba zvyšovat dávkování až na maximální dávku 40 mg olmesartan-medoxomilu denně, krevní tlak musí být pečlivě kontrolován.

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

Porucha funkce jater
Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Reverantza podáván s opatrností (viz bod 4.4, 5.2).
U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje začínat dávkou 10 mg olmesartan-medoxomilu jednou denně, maximální dávka nesmí překročit 20 mg jednou denně.
U pacientů s poruchou funkce jater, kteří již užívají diuretika a/nebo jiná antihypertenziva, se doporučuje pečlivé kontrolování krevního tlaku a funkcí ledvin. Zkušenosti s podáním olmesartan-medoxomilu pacientům se závažnou poruchou funkce jater nejsou.

Stejně jako u ostatních antagonistů kalcia je poločas amlodipinu prodloužen u pacientů s poruchou funkce jater, doporučení pro dávkování nebyla ustavena. Proto má být přípravek Reverantza podáván těmto pacientům s opatrností. Farmakokinetika amlodipinu při těžké poruše funkce jater nebyla studována. Léčba pacientů s poruchou funkce jater má být zahajována nejnižší dávkou amlodipinu, která se poté má pomalu upravovat. Užívání přípravku Reverantza pacienty s těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz. bod 4.3).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipin u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupná žádná data.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

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

Současné užívání přípravku Reverantza s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.5 a 5.1).

Vzhledem k obsahu amlodipinu je přípravek Reverantza kontraindikován také u pacientů s:
- závažnou hypotenzí;

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin
Pokud užívají Reverantza pacienti s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelné kontrolování draslíku v séru a hladin kreatininu. Podávání přípravku Reverantza pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) se nedoporučuje (viz bod 4.2, 5.2). S podáváním kombinace olmesartan-medoxomil/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin nebo pacientům s poruchou funkce ledvin v terminální fázi (tj. clearance kreatininu < 12 ml/min) nejsou zkušenosti.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).
Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

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

Porucha funkce jater
Pacienti s poruchou funkce jater jsou vystaveni působení amlodipinu a olmesartan-medoxomilu ve zvýšené míře (viz bod 5.2). Je-li Reverantza podáván pacientům s lehkou až středně závažnou poruchou funkce jater, je třeba těmto pacientům věnovat pozornost. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nesmí dávka olmesartan-medoxomilu překročit 20 mg (viz bod 4.2). U pacientů s poruchou funkce jater má být podávání amlodipinu zahajováno nejnižší dávkou z rozsahu dávek a zahajování léčby i zvyšování dávky má být prováděno opatrně. Podávání přípravku Reverantza pacientům se závažnou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Hyperkalemie
Stejně jako u jiných antagonistů angiotenzinu II a ACE inhibitorů se v průběhu léčby může objevit hyperkalemie, zejména při poškození ledvin a/nebo srdečním selhání (viz bod 4.5). U takto ohrožených pacientů se doporučuje pečlivé sledování hladin draslíku v séru.
Současné podávání doplňků draslíku, kalium šetřících diuretik, náhrad solí obsahujících draslík

nebo jiných léčivých přípravků, které by mohly zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin atd.), má být prováděno s opatrností a za častého kontrolování hladin draslíku.

Lithium
Stejně jako u jiných antagonistů angiotenzinu II se současné užívání přípravku Reverantza a lithia nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální nebo mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie
Protože přípravek Reverantza obsahuje amlodipin, je stejně jako u všech ostatních vazodilatancií indikována u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus
Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle neodpovídají na léčbu antihypertenzivy působícími inhibici systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto se podávání přípravku Reverantza těmto pacientům nedoporučuje.

Srdeční selhání
U citlivých jedinců lze v důsledku inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron očekávat změny funkcí ledvin. U pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin by mohly záviset na činnosti systému renin-angiotenzin-aldosteron, byla léčba ACE inhibitory a antagonisty angiotenzinu spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo úmrtím.
Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni opatrně. V dlouhodobé placebem kontrolované studii byl amlodipin podáván pacientům se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV). Hlášená incidence pulmonálního edému byla vyšší ve skupině užívající amlodipin než ve skupině užívající placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být podávány opatrně pacientům s městnavým srdečním selháním, protože by mohly zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

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
Stejně jako u všech ostatních antagonistů angiotenzinu II může být antihypertenzivní působení přípravku Reverantza u černošských pacientů poněkud nižší než u jiných pacientů, zřejmě vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

Starší lidé
U starších lidí by se měla dávka zvyšovat s opatrností (viz bod 5.2).

Těhotenství
Antagonisté angiotenzinu II nesmí být podáváni v těhotenství. Pokud není pokračování léčby antagonisty angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky, které chtějí otěhotnět, by měly být převedeny na alternativní antihypertenziva, u kterých je prokázána bezpečnost při užívání v těhotenství. Pokud je těhotenství zjištěno během léčby, léčba antagonisty angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Jiné
Stejně jako u jiných antihypertenziv může nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vyústit v

infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přicházející v úvahu v souvislosti s přípravkem Reverantza*:* Interakce přicházející v úvahu při současném užívání

Jiná antihypertenziva
Antihypertenzivní působení přípravku Reverantza může být zvýšeno současným užíváním jiných antihypertenziv (např. alfa-blokátorů, diuretik).

Interakce přicházející v úvahu v souvislosti s olmesartan-medoxomilem obsaženým v přípravku Reverantza: Současné užívání se nedoporučuje

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

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

Lithium
Při současném podávání lithia s ACE inhibitory a vzácně s antagonisty angiotenzinu II bylo hlášeno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a toxicity lithia. Proto se současné užívání přípravku Reverantza a lithia nedoporučuje (viz bod 4.4). Ukáže-li se, že současné užívání přípravku Reverantza a lithia je nutné, doporučuje se pečlivé sledování hladin lithia v séru.

Současné užívání vyžaduje opatrnost

Nesteroidní antirevmatika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů COX-2, acetylsalicylové kyseliny (> 3 g/den) a neselektivních NSAID
Pokud jsou antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s NSA, může dojít k oslabení antihypertenzivního působení. Navíc současné užívání antagonistů angiotenzinu II a NSA by mohlo zvýšit riziko zhoršení funkcí ledvin a mohlo by vést ke zvýšení draslíku v séru. Proto se při zahajování současné léčby doporučuje sledování funkcí ledvin a přiměřená hydratace pacienta.

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

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

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

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

Interakce přicházející v úvahu v souvislosti s amlodipinem obsaženým v přípravku Reverantza*:* Účinky jiných léčivých produktů na amlodipin

Inhibitory CYP3A4
Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) by mohlo vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinem. Klinický význam těchto farmakokinetických změn by mohl být výraznější u starších lidí. Existuje zvýšené riziko hypotenze. Doporučuje se pečlivě pacienty sledovat a v případě potřeby upravit dávkování.

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

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

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

Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zvyšuje tlak snižující účinek dalších antihypertenziv.

Ve studiích klinických interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

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

Takrolimus
Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Cyklosporin
V prospektivní studii u pacientů po renální transplantaci bylo při současném podávání s amlodipinem pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu v průměru o 40 %.

Současné podávání přípravku Reverantza s cyklosporinem může zvýšit expozici cyklosporinu. V případě potřeby mají být během souběžné léčby s amlodipinem sledovány hladiny cyklosporinu a snížena dávka cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství (viz bod 4.3)
O užívání přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu těhotnými pacientkami nejsou údaje. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem olmesartan-medoxomil/amlodipinu provedeny.

Olmesartan-medoxomil (léčivá látka přípravku Reverantza)
Užívání antagonistů angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání antagonistů angiotenzinu II je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje týkající se rizika teratogenity po užívání ACE inhibitorů v prvním trimestru těhotenství nebyly průkazné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Protože epidemiologické údaje z kontrolovaných studií týkajících se rizik užívání antagonistů angiotenzinu II chybí, v celé této skupině léků by se mohla vyskytovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby blokátory angiotenzinu považováno za nezbytné, pacientky, které chtějí otěhotnět, musí být převedeny na alternativní antihypertenziva, u kterých byla prokázána bezpečnost při užívání v těhotenství. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby, léčba antagonisty angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

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

Pokud byla žena vystavena působení antagonistů angiotenzinu II ve druhém trimestru či později, doporučuje se ultrazvukové vyšetření lebky a funkcí ledvin. Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni kvůli hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin (léčivá látka přípravku Reverantza)
Údaje získané od omezeného počtu exponovaných těhotných žen neprokazují, že amlodipin nebo jiní antagonisté kalcia mají škodlivý vliv na zdraví plodu. Existuje však riziko dlouhotrvajícího porodu.

Proto se užívání přípravku Reverantza v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje a je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení
Olmesartan se vylučuje do mléka samic potkanů. Avšak není známo, zda olmesartan prostupuje do mateřského mléka i u lidí.
Amlodipin je vylučován do lidského 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. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / ukončit kojení, či pokračovat v léčbě / ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

V období kojení se užívání přípravku Reverantza 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.

Fertilita
U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinická data týkající se možného vlivu

amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečná. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz. bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Reverantza může mít zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících antihypertenziva se může příležitostně objevit závrať, bolest hlavy, nauzea nebo únava, které mohou zhoršit schopnost reagovat. Opatrnost se doporučuje zejména na počátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Olmesartan-medoxomil/amlodipinu
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem olmesartan-medoxomil/ amlodipinu jsou periferní edém (11,3 %), bolest hlavy (5,3 %) a závrať (4,5 %). Nežádoucí účinky přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu z klinických studií, poregistračních studií bezpečnosti a spontánního hlášení jsou shrnuty v tabulce uvedené níže spolu s nežádoucími účinky samotných složek olmesartan-medoxomilu a amlodipinu podle známého bezpečnostního profilu těchto látek.

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků se používá následující terminologie: Velmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100 až <1/10); Méně časté (≥ 1/1000 až <1/100); Vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000); Velmi vzácné (<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Nežádoucí účinky**	**Frekvence**		
		Kombinace Olmesartan/Amlodipin	**Olmesartan**	**Amlodipin**
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie			Velmi vzácné
	Trombocytopenie		Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce/ Hypersenzitivita na léčivo	Vzácné		Velmi vzácné
	Anafylaktické reakce		Méně časté	
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie			Velmi vzácné
	Hyperkalémie	Méně časté	Vzácné	
	Hypertriglyceridémie		Časté	
	Hyperurikémie		Časté	
Psychiatrické poruchy	Zmatenost			Vzácné
	Deprese			Méně časté
	Nespavost			Méně časté
	Podrážděnost			Méně časté
	Snížení libida	Méně časté		
	Změny nálady (včetně úzkosti)			Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Časté	Časté
	Dysgeuzie			Méně časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté (především na začátku
	Hypertonie			Velmi vzácné
	Hypestezie	Méně časté		Méně časté
	Letargie	Méně časté		

	Parestezie	Méně časté		Méně časté
	Periferní neuropatie			Velmi vzácné
	Posturální závrať	Méně časté		
	Poruchy spánku			Méně časté
	Somnolence			Časté
	Synkopa	Vzácné		Méně časté
	Třes			Méně časté
	Extrapyramidová porucha			Není známo
Poruchy oka	Porucha vidění (včetně diplopie)			Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus			Méně časté
	Závrať	Méně časté	Méně časté	
Srdeční poruchy	Angina pectoris		Méně časté	Méně časté (včetně agravace anginy
	Arytmie (včetně bradykardie, tachykardie komor a fibrilace síní)			Méně časté
	Infarkt myokardu			Velmi vzácné
	Palpitace	Méně časté		Časté
	Tachykardie	Méně časté		
Cévní poruchy	Hypotenze	Méně časté	Vzácné	Méně časté
	Ortostatická hypotenze	Méně časté		
	Zčervenání	Vzácné		Časté
	Vaskulitida			Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchitida		Časté	
	Kašel	Méně časté	Časté	Méně časté
	Dyspnoe	Méně časté		Časté
	Faryngitida		Časté	
	Rinitis		Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha		Časté	Časté
	Střevní změny (včetně průjmu a zácpy)			Časté
	Zácpa	Méně časté		
	Průjem	Méně časté	Časté	
	Sucho v ústech	Méně časté		Méně časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté	Časté
	Gastritida			Velmi vzácné
	Gastroenteritida		Časté	
	Gingivální hyperplasie			Velmi vzácné
	Nauzea	Méně časté	Časté	Časté
	Pankreatitida			Velmi vzácné
	Bolest v nadbřišku	Méně časté		
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Sprue-like enteropatie (viz bod 4.4)		Velmi vzácné	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny jaterních enzymů		Časté	Velmi vzácné (většinou odpovídající
	Hepatitida			Velmi vzácné
	Žloutenka			Velmi vzácné

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

Vyšetření	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Méně časté	Vzácné	
	Zvýšení hladiny kreatinin fosfokinázy v krvi		Časté	
	Snížení hladiny draslíku v	Méně časté		
	Zvýšení močoviny v krvi		Časté	
	Zvýšení kyseliny močové v krvi	Méně časté		
	Zvýšení gamaglutamyltransferázy v krvi	Méně časté		
	Snížení tělesné hmotnosti			Méně časté
	Zvýšení tělesné hmotnosti			Méně časté

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

V časové souvislosti s užíváním blokátorů receptorů pro angiotenzin II byly hlášeny jednotlivé případy rhabdomyolýzy. U pacientů léčených amlodipinem byly hlášeny jednotlivé případy extrapyramidálního syndromu.

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky
Zkušenosti s předávkováním přípravkem Reverantza nejsou. Nejpravděpodobnějšími účinky olmesartan-medoxomilu při předávkování jsou hypotenze a tachykardie, s bradykardií by bylo možné se setkat při stimulaci parasympatiku (vagu).
Při předávkování amlodipinem lze očekávat nadměrnou periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí a možná i reflexní tachykardii. Hlášena byla výrazná, potenciálně dlouhotrvající, systémová hypotenze až po šok s fatálním vyústěním.
Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

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

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování přípravkem Reverantza vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárního systému včetně pečlivého sledování funkcí srdce a plic, zvednutí končetin a péče o objem cirkulujících tekutin a tvorbu moči. Při obnově tonu cév a krevního tlaku může být prospěšné podání vasokonstrikční látky, a to za předpokladu, že k jejímu použití není žádná kontraindikace. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být užitečné při snaze zvrátit účinek blokády kalciových kanálů.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů
ATC kód: C09DB02

Mechanismus účinku
Reverantza je kombinací antagonisty angiotenzinu II, olmesartan-medoxomilu, a blokátoru kalciových kanálů, amlodipin-besylátu. Kombinace těchto léčivých látek má aditivní antihypertenzivní účinek, snižuje krevní tlak více než samotně podávané jednotlivé složky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Olmesartan-medoxomil/amlodipinu

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii, která trvala 8 týdnů a zahrnovala 1940 pacientů (71 % bělošských pacientů a 29 % pacientů jiného původu), léčba každou silou kombinace přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu vedla k významně vyššímu snížení diastolického a systolického krevního tlaku než léčba příslušnými látkami v monoterapii. Průměrná změna systolického/diastolického krevního tlaku byla závislá na dávce: -24/-14 mmHg (kombinace 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (kombinace 40 mg/5 mg) a -30/-19 mmHg (kombinace 40 mg/10 mg).
Olmesartan-medoxomil/amlodipinu 40 mg/5 mg snížil systolický/diastolický krevní tlak v sedě o dalších 2,5/1,7 mmHg oproti přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu 20 mg/5 mg. Obdobně olmesartan-medoxomil/amlodipinu 40 mg/10 mg snížil systolický/diastolický krevní tlak v sedě o dalších 4,7/3,5 mmHg oproti přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu 40 mg/5 mg.
Procento pacientů, u kterých bylo dosaženo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg u pacientů bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientů s diabetem), bylo 42,5 %, 51,0 % a 49,1 % u přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu 20 mg/5 mg, olmesartan-medoxomil/amlodipinu 40 mg/5 mg a olmesartan-medoxomil/amlodipinu 40 mg/10 mg.
Podstatné části antihypertenzivního účinku přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu bylo obvykle dosaženo již v prvních dvou týdnech léčby.

Druhá dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie hodnotila účinnost přidání amlodipinu při léčbě bělošských pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven osmitýdenní monoterapií 20 mg olmesartan-medoxomilu.
U pacientů, kteří pokračovali v užívání pouze 20 mg olmesartan-medoxomilu, se systolický/diastolický krevní tlak po dalších osmi týdnech léčby snížil o -10,6/-7,8 mmHg. Přidání 5 mg amlodipinu po dobu osmi týdnů snížilo systolický/diastolický krevní tlak o -16,2/-10,6 mmHg (p = 0,0006).

Procento pacientů, u kterých bylo dosaženo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg u pacientů bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientů s diabetem), bylo 44,5 % u kombinace 20 mg/5 mg v porovnání s 28,5 % ve skupině užívající 20 mg olmesartan-medoxomilu.
Další studie hodnotila přidání různých dávek olmesartan-medoxomilu při léčbě bělošských pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven osmitýdenní monoterapií 5 mg amlodipinu. U pacientů, kteří pokračovali v užívání pouze 5 mg amlodipinu, se systolický/diastolický krevní tlak po dalších osmi týdnech léčby snížil o -9,9/-5,7 mmHg. Přidání 20 mg olmesartan-medoxomilu snížilo systolický/diastolický krevní tlak o -15,3/-9,3 mmHg, přidání 40 mg olmesartan-medoxomilu snížilo systolický/diastolický krevní tlak o -16,7/-9,5 mmHg (p < 0,0001).
Procento pacientů, u kterých bylo dosaženo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg u pacientů bez diabetu a < 130/80 mmHg u pacientů s diabetem), bylo 29,9 % ve skupině, která

pokračovala v užívání pouze 5 mg amlodipinu, a 53,5 % ve skupině užívající přípravek olmesartan-medoxomil/amlodipinu 20 mg/5 mg, resp. 50,5 % ve skupině užívající přípravek olmesartan-medoxomil/amlodipinu 40 mg/5 mg.

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

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

Antihypertenzivní účinek přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipinu byl bez ohledu na věk a pohlaví téměř stejný. Téměř stejný antihypertenzivní účinek byl zaznamenán i u pacientů s diabetem a bez diabetu.

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

Olmesartan-medoxomil (léčivá látka přípravku Reverantza)
Olmesartan-medoxomil, který je součástí přípravku Reverantza, je selektivním antagonistou na receptorech typu 1 (AT_1) pro angiotenzin II.
Olmesartan-medoxomil se rychle přeměňuje na farmakologicky účinný metabolit olmesartan. Angiotenzin II je primárně vazoaktivním hormonem systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze. Účinky angiotenzinu II zahrnují vazokonstrikci, stimulaci syntézy a uvolňování aldosteronu, stimulaci srdce a reabsorpci sodíku v ledvinách. Olmesartan blokuje vazokonstrikční účinek angiotenzinu II a jeho vliv na sekreci aldosteronu, a to potlačením jeho vazby na AT_1 receptor ve tkáních včetně hladké svaloviny cév a nadledvinek. Účinek olmesartan-medoxomilu závisí na zdroji a cestě syntézy angiotenzinu II. Selektivní antagonismus olmesartanu na receptorech pro angiotenzin II (AT_1) způsobuje zvýšení hladiny reninu v plasmě, zvýšení koncentrace angiotenzinu I a II a pokles koncentrace aldosteronu v plasmě.

Olmesartan-medoxomil vyvolává při hypertenzi na dávce závislé, dlouhodobé snížení arteriálního krevního tlaku. Hypotenze po první dávce, tachyfylaxe při dlouhodobé léčbě ani rebound hypertenze po náhlém ukončení léčby nebyly zaznamenány.

Při podání jedenkrát denně vyvolává olmesartan-medoxomil u pacientů s hypertenzí účinné a plynulé snížení krevního tlaku po celých 24 hodin. Podání jedenkrát denně způsobuje téměř stejné snížení krevního tlaku jako podání stejného množství celkové denní dávky dvakrát denně.

Při nepřerušované léčbě je maximálního snížení krevního tlaku dosaženo do 8 týdnů po zahájení léčby, i když podstatná část hypotenzního působení je patrná již po 2 týdnech léčby.

Vliv olmesartan-medoxomilu na mortalitu a morbiditu není znám.

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

U primárního cílového parametru studie prokázala významné snížení rizika v době do nástupu mikroalbuminurie ve prospěch olmesartanu. Po úpravě kvůli rozdílům v krevním tlaku toto

snížení rizika již nebylo statisticky významné. Mikroalbuminurie se rozvinula u 8,2% (178 z 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 placeba (15 pacientů (0,7%) versus 3 pacienti (0,1%)) navzdory podobným poměrům u nefatální cévní mozkové příhody (14 pacientů (0,6%) versus 8 pacientů (0,4%)), nefatálního infarktu myokardu (17 pacientů (0,8%) versus 26 pacientů (1,2%)) a mortalitě z nekardiovaskulárních příčin (11 pacientů (0,5%) versus 12 pacientů (0,5%)). Celková mortalita byla u olmesartanu 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 diabetes mellitus 2 typu a zjevnou nefropatií. Medián sledování byl 3,1 let, pacienti v tomto období užívali navíc k jiným antihypertenzivům včetně ACE inhibitorů buď olmesartan nebo placebo.

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

Amlodipin (léčivá látka přípravku Reverantza)
Amlodipin, který je také součástí přípravku Reverantza, je blokátorem kalciových kanálů, což znamená, že potlačuje transport iontů vápníku skrze kanály L-typu, které jsou závislé na potenciálech, přes membrány do srdce a hladké svaloviny. Experimentální data prokazují, že amlodipin se váže na dihydropyridinová i nedihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin je relativně selektivní vůči cévám, přičemž na buňky hladké svaloviny cév účinkuje více než na buňky srdečního svalu. Antihypertenzivní účinek amlodipinu se odvozuje od přímého relaxačního působení na hladkou svalovinu arterií, což vede ke snížení periferního odporu a tím i krevního tlaku.

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

Po podání terapeutických dávek pacientům s hypertenzí vyvolává amlodipin účinné snížení krevního tlaku, a to v poloze v leže, v sedě i ve stoje. Dlouhodobé užívání amlodipinu není spojeno s významnými změnami srdeční frekvence nebo hladin katecholaminů v plasmě. U pacientů s hypertenzí a normálními funkcemi ledvin snižují terapeutické dávky amlodipinu renální vaskulární rezistenci a zvyšují rychlost glomerulární filtrace a skutečný průtok plasmy ledvinami, aniž by se měnila filtrační frakce nebo proteinurie.
Ve studiích hemodynamiky u pacientů se srdečním selháním a v klinických studiích založených na námahových testech, kterým byly podrobeni pacienti se srdečním selháním NYHA II-IV, bylo zjištěno, že amlodipin nezpůsobuje zhoršení klinického stavu, což bylo posuzováno podle snášenlivosti cvičení, ejekční frakce levé komory a klinických známek a příznaků.

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

Ve follow-up, dlouhotrvající, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV bez klinických příznaků nebo objektivních zjištění naznačujících skryté ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný účinek na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. U stejné populace byl amlodipin spojován se zvýšeným hlášením plicního edému, navzdory žádným podstatným rozdílům v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Studie léčby prevence infarktu myokardu (ALLHAT)
Randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidity-mortality nazvaná Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) byla provedena k porovnání novějších léků: amlodipinu 2,5–10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10–40 mg/d (ACE inhibitor) jako léků první volby oproti thiazidovým diuretikům, chlortalidonu 12,5–25 mg/d při mírné až středně závažné hypertenzi. Celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let nebo starších bylo randomizováno a sledováno v průměru 4,9 let. Pacienti měli alespoň jeden další rizikový faktor ICHS: infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v anamnéze (>6 měsíců před zapsáním) nebo dokumentovaná jiná aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes mellitus typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiograficky nebo echokardiograficky (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).
Primární endpoint zahrnoval fatální ICHS nebo nefatální infarkt myokardu. Mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem nebyl v primárním endpointu žádný významný rozdíl: RR 0,98, 95% CI (0,90–1,07) p=0,65. V sekundárních endpointech byla incidence srdečního selhání (složený kombinovaný kardiovaskulární endpoint) výrazně vyšší ve skupině léčené amlodipinem v porovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] p<0,001). V celkové mortalitě však významný rozdíl mezi skupinou léčenou amlodipinem a skupinou léčenou chlortalidonem nebyl (RR 0,96 95% CI [0,89–1,02] p=0,20).

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2 typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2 typu a diabetickou nefropatií.
V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Olmesartan-medoxomil/amlodipin

Olmesartan-medoxomil a amlodipin dosahují maximální koncentrace v plasmě za 1,5–2 hodiny, resp. 6–8 hodin po perorálním podání přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipin. Rychlost a rozsah absorpce obou léčivých látek z přípravku olmesartan-medoxomil/amlodipin odpovídá rychlosti a rozsahu absorpce po užití obou látek samostatně. Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost olmesartanu ani amlodipinu z přípravku Reverantza.

Olmesartan-medoxomil (léčivá látka přípravku Reverantza)

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

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

Potrava má minimální vliv na biologickou dostupnost olmesartanu, a proto olmesartan-medoxomil smí být podáván s jídlem i nezávisle na jídle.

Mezi pohlavími nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice olmesartanu.

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

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

Terminální eliminační poločas olmesartanu po opakovaném perorálním podání je 10–15 hodin. Rovnovážného stavu je dosaženo po několika prvních dávkách a po 14 dnech opakovaného podávání není patrná další akumulace léčiva. Renální clearance je přibližně 0,5–0,7 l/hod a není závislá na dávce.

Lékové interakce
Kolesevelam, sekvestrant žlučových kyselin
Současné užívání 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 současně s kolesevelam hydrochloridem nebo 4 hodiny před

kolesevelam hydrochloridem (viz bod 4.5).

Amlodipin (léčivá látka přípravku Reverantza)

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

Biotransformace a vylučování
Plasmatický poločas terminální eliminace je okolo 35–50 hodin a odpovídá dávkování jednou denně. Amlodipin je výrazně metabolizován játry na neúčinné metabolity, 10 % parentní látky a 60 % metabolitů se vylučuje v moči.

Olmesartan-medoxomil a amlodipin (léčivé látky přípravku Reverantza)

Zvláštní populace

Pediatrická populace (mladší 18 let)
Farmakokinetické údaje o pediatrických pacientech nejsou k dispozici.

Starší lidé (65 let a starší)
U pacientů s hypertenzí je AUC olmesartanu v rovnovážném stavu zvýšena u starších lidí (65–75 let) o přibližně 35 % a u velmi starých lidí (≥ 75 let) o přibližně 44 % ve srovnání s mladšími věkovými skupinami (viz bod 4.2). To by mohlo alespoň částečně souviset s mírným poklesem funkcí ledvin v této skupině pacientů. Doporučené dávkování pro starší osoby je však stejné, i když při zvyšování dávek je třeba opatrnosti.

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

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

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

Porucha funkce jater
Po jednorázovém perorálním podání jsou hodnoty AUC olmesartanu při lehkém a středně závažném poškození jater o 6 % a 65 % vyšší než u odpovídajících skupin zdravých dobrovolníků. Nevázaná frakce olmesartanu v druhé hodině po podání je u zdravých dobrovolníků, pacientů s lehkou poruchou funkce jater a pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 0,26 %, 0,34 % a 0,41 %. Po opakovaném podání pacientům se středně závažným poškozením jater je průměrná AUC olmesartanu opět o 65 % vyšší než u odpovídající skupiny zdravých dobrovolníků. Průměrná C_{max} olmesartanu je u pacientů s poškozenými játry téměř stejná jako u zdravých dobrovolníků. Olmesartan-medoxomil nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2, 4.4).

K podávání amlodipinu pacientům s poškozením jater jsou k dispozici velmi omezená klinická data.

U pacientů s poškozenými funkcemi jater se clearance amlodipinu snižuje a poločas se prodlužuje, což má za následek zvýšení AUC o přibližně 40–60 % (viz bod 4.2, 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Olmesartan-medoxomil (léčivá látka přípravku Reverantza)

Ve studiích chronické toxicity u potkanů a psů vykazoval olmesartan-medoxomil účinky podobné účinkům jiných antagonistů AT_1 receptorů a ACE inhibitorů: zvýšení močoviny a kreatininu v krvi, snížení hmotnosti srdce, snížení některých ukazatelů červených krvinek (počet erytrocytů, hemoglobin, hematokrit), histologické indikace poškození ledvin (regenerační léze epitelu ledvin, zbytnění bazální membrány, dilatace tubulů). Tyto nežádoucí účinky způsobené farmakologickým působením olmesartan-medoxomilu se vyskytly také v preklinických studiích u jiných antagonistů AT_1 receptorů a ACE inhibitorů a mohou být sníženy současným perorálním podáváním chloridu sodného. U obou živočišných druhů bylo zaznamenáno zvýšení aktivity reninu v plasmě a hypertrofie/hyperplasie juxtaglomerulárních buněk ledvin. Zdá se, že tyto změny, které jsou typickým skupinovým efektem u ACE inhibitorů a antagonistů AT_1 receptorů, nejsou klinicky relevantní.

Stejně jako u jiných antagonistů AT_1 receptorů bylo zjištěno, že olmesartan-medoxomil zvyšuje incidenci zlomů chromozomů v buněčných kulturách *in vitro*. V několika *in vivo* studiích, ve kterých byly použity velmi vysoké dávky olmesartan-medoxomilu (až 2000 mg/kg), nebyly žádné významné účinky pozorovány. Souhrnná data z komplexního programu testování genotoxicity naznačují, že olmesartan velmi pravděpodobně nemá v podmínkách klinického použití genotoxické účinky.
Ve dvouleté studii na potkanech ani v šestiměsíčních studiích karcinogenity na transgenních myších nebyl olmesartan-medoxomil karcinogenní.

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

Amlodipin (léčivá látka přípravku Reverantza)

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

Poruchy fertility
Vliv na fertilitu potkanů, kterým byl podáván amlodipin (samci 64 dnů a samice 14 dnů před

pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (osminásobek * maximální doporučené dávky pro člověka 10 mg na mg/m^2), nebyl zaznamenán. V jiné studii na potkanech, ve které samci potkanů dostávali amlodipin besilát po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou v mg/kg pro člověka, byl zjištěn pokles folikuly- stimulujícího hormonu v plasmě a testosteronu a také snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogenita, mutagenita
U potkanů a myší, kterým byl amlodipin podáván v potravě po dobu 2 let v koncentracích vypočtených tak, aby byly zajištěny denní dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla kancerogenita prokázána. Nejvyšší dávka (pro myši a obdobně pro potkany dvojnásobek * maximální doporučené klinicky používané dávky 10 mg na mg/m^2) byla blízká maximální tolerované dávce myší, nikoli však potkanů.
Studie mutagenity neodhalily žádný vliv spojený s podáváním léčiva na geny ani chromosomy.
*Založeno na váze pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety
Mikrokrystalická celulosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Mastek (E 553)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172) (jen 40 mg/5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

51 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30° C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA-Al-PVC/Al blistr

Velikost balení: 14, 28, 30 nebo 56 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swyssi AG
Lyoner Strasse 15,
60528 Frankfurt am Main, Německo
Tel: +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reverantza 20 mg/ 5 mg potahované tablet: 58/054/19-C
Reverantza 40 mg/ 5 mg potahované tablet: 58/055/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.10.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.01.2025