

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Folgan 20 mg/5 mg  
Folgan 40 mg/5 mg  
Folgan 40 mg/10 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Folgan 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta Folganu obsahuje liečivo: 20 mg olmesartan-medoxomilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Folgan 40 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta Folganu obsahuje liečivo: 40 mg olmesartan-medoxomilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Folgan 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta Folganu obsahuje liečivo: 40 mg olmesartan-medoxomilu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Folgan 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:

okružla filmom obalená tableta bielej farby, s priemerom 6 mm, s označením C73 na jednej strane.

Folgan 40 mg/5 mg filmom obalené tablety:

okružla filmom obalená tableta krémovej farby, s priemerom 8 mm, s označením C75 na jednej strane.

Folgan 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

okružla filmom obalená tableta hnedastočervenej farby, s priemerom 8 mm, s označením C77 na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Folgan je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný olmesartan-medoxomilom alebo amlodipínom v monoterapii (pozri časť 4.2 a časť 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### *Dospelí*

Odporúčaná dávka Folganu je 1 tableta denne.

Folgan 20 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný podávaním 20 mg olmesartan-medoxomilu alebo 5 mg amlodipínu v monoterapii.

Folgan 40 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Folganom 20 mg/5 mg.

Folgan 40 mg/10 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Folganom 40 mg/5 mg.

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

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

Folgan sa môže užívať spolu s jedlom alebo bez jedla.

#### *Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)*

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

Ak je požadovaná titrácia na maximálnu dávku 40 mg olmesartan-medoxomilu denne, vyžaduje sa dôsledné monitorovanie krvného tlaku.

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča monitorovať hladiny draslíka a kreatinínu.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Folgan podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4, 5.2).

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

Tak, ako v prípade iných antagonistov kalcia, je polčas amlodipínu predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene a odporúčania týkajúce sa dávkovania stanovené neboli. Preto je u týchto pacientov

potrebné podávať Folgan s obozretnosťou. Farmakokinetika amlodipínu nebola sledovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Liečba amlodipínom u pacientov s poruchou funkcie pečene sa má začať najnižšou dávkou a pomaly titrovať. Použitie Folganu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Folgan sa neodporúča používať u detí a mladistvých mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

#### Spôsob podávania:

Tabletu treba prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. zapiť jedným pohárom vody). Tableta sa nesmie žuť a odporúča sa užívať každý deň v rovnakom čase.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Závažná hepatálna insuficiencia a obštrukcia žlčových ciest (pozri časť 5.2).

Súbežné používanie Folganu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

Kvôli obsahu amlodipínu je Folgan kontraindikovaný aj u pacientov:

- s ťažkou hypotenziou,
- so šokom (vrátane kardiogénneho),
- s obštrukciou výtoku z ľavej komory (t. j. aortálnou stenózou vysokého stupňa),
- s hemodynamicky nestabilným zlyhaním srdca po akútnom infarkte myokardu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacienti s hypovolémiou alebo depléciou sodíka:

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

Iné podmienky, ktoré stimulujú systém renín-angiotenzín-aldosterón:

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

Renovaskulárna hypertenzia:

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

Porucha funkcie obličiek, transplantácia obličky:

Keď Folgan užívajú pacienti s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Podávanie Folganu sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) (pozri časti 4.2, 5.2). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Folganu pacientom s transplantovanou obličkou alebo pacientom v koncovom štádiu poruchy funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu < 12 ml/min).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Porucha funkcie pečene:

Expozícia amlodipínu a olmesartan-medoxomilu je u pacientov s poruchou funkcie pečene zvýšená (pozri časť 5.2). Opatrnosť si vyžaduje podávanie Folganu pacientom s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene dávka olmesartan-medoxomilu nemá presiahnuť 20 mg (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má liečba amlodipínom začínať najnižšou možnou dávkou a pacient má byť sledovaný na začiatku liečby aj pri zvyšovaní dávky.

Použitie Folganu u pacientov so závažnou poruchou pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Hyperkaliémia:

Tak, ako pri liečbe inými antagonistami angiotenzínu II a ACE inhibítormi, môže počas liečby vzniknúť hyperkaliémia, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo srdcovým zlyhaním (pozri časť 4.5). U rizikových pacientov sa odporúča dôsledné monitorovanie hladiny draslíka v sére. Súbežné podávanie draslíkových náhrad, diuretík šetriacich draslík, náhrady solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka (heparín a iné), vyžaduje opatrnosť a pravidelné monitorovanie hladín draslíka.

#### Lítium:

Kombinácia Folganu s lítiom, rovnako ako u iných antagonistov receptorov angiotenzínu II, sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne; obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia:

Kvôli amlodipínu, zložke Folganu, rovnako ako u všetkých liečiv s vazodilatačným účinkom, treba venovať mimoriadnu pozornosť pacientom so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

#### Primárny aldosteronizmus:

Pacienti s primárnym aldosteronizmom obvykle nereagujú na liečbu antihypertenzívami, ktorých mechanizmom účinku je inhibícia renín-angiotenzínového systému. Použitie Folganu sa preto u týchto pacientov neodporúča.

#### Srdcové zlyhanie:

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón možno u citlivých pacientov očakávať zmeny funkcie obličiek. U pacientov so závažným srdcovým zlyhaním, ktorých funkcia obličiek závisí od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, bola liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonistami receptoru angiotenzínu spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a (zriedkavo) s akútnym zlyháváním funkcie obličiek a/alebo úmrtím.

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatrnosťou.

V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií, bol pri podávaní amlodipínu pacientom so závažným zlyhaním srdca (NYHA III a IV) hlásený výskyt pľúcnych edémov vyšší v skupine pacientov s amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1).

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, nakoľko môžu zvyšovať riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a úmrtí.

Enteropatia podobná sprue:

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená chronická hnačka s významným úbytkom hmotnosti u pacientov, ktorí užívali olmesartan niekoľko mesiacov až rokov, pravdepodobne spôsobená lokálnou reakciou oneskorenej precitlivenosti. Biopsie čreva u týchto pacientov často ukázali atrofiu klkov. Ak u pacientov vzniknú tieto príznaky počas liečby olmesartanom a nie je zjavná iná etiológia, liečba olmesartanom musí byť okamžite ukončená a nesmie sa obnoviť. Ak sa hnačka nezlepší v priebehu jedného týždňa po vysadení liečby, je nutná konzultácia s ďalším špecialistom (napr. gastroenterológom).

Etnické rozdiely:

Tak, ako u iných antagonistov angiotenzínu II, aj v prípade podávania Folganu, je znižovanie krvného tlaku o niečo nižšie u pacientov čiernej pleti ako u iných pacientov. Príčinou je pravdepodobne vyššia prevalencia nízkorenínového stavu u pacientov čiernej pleti s hypertenziou.

Starší ľudia:

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

Gravidita:

Liečba antagonistami angiotenzínu II sa nesmie začínať počas gravidity. Ak sa pokračovanie v liečbe antagonistami angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam, ktoré plánujú otehotnieť, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má dokázaný bezpečnostný profil v gravidite. Pri diagnostikovanej gravidite sa má liečba antagonistami angiotenzínu II okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné:

Nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže vyvolať, rovnako ako u iných antihypertenzných liečiv, infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Možné interakcie, ktoré súvisia s podaním Folganu:

Treba zvážiť súbežné používanie:

Iné antihypertenzíva:

Antihypertenzný účinok Folganu sa môže súbežným užívaním iných antihypertenzných liekov zvýšiť (napr. s alfablokátormi, diuretikami).

Možné interakcie, ktoré súvisia s olmesartan-medoxomilom, zložkou Folganu:

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča:

ACE inhibítory, blokátory receptoru angiotenzínu II alebo aliskirén:

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

Lieky, ktoré ovplyvňujú hladinu draslíka:

Súbežné užívanie diuretik šetriacich draslík, draslíkových náhrad, náhrady solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (ako je napr. heparín, ACE inhibítory), môže viesť k zvýšeniu hladín draslíka v sére (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súčasne s Folganom predpísať lieky, ktoré ovplyvňujú hladinu draslíka, odporúča sa monitorovať hladinu draslíka.

Lítium:

Opísané je reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia počas jeho súbežného podávania s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a zriedkavo s antagonistami angiotenzínu II. Preto sa súbežné podávanie Folganu a lítia neodporúča (pozri časť 4.4).

Pokiaľ je táto kombinácia potrebná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné podávanie, ktoré vyžaduje opatrnosť:

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej v dávkach >3 g /deň a neselektívnych NSAID:

Ak sa podávajú antagonisy angiotenzínu II súbežne s NSAID, môže dôjsť k zníženiu ich antihypertenzného účinku.

Okrem toho, súbežným používaním antagonistov angiotenzínu II a NSAID sa môže zvýšiť riziko zhoršenia funkcie obličiek a môže to viesť k zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa odporúča na začiatku takejto súbežnej liečby monitorovať renálne funkcie a zabezpečiť náležitú hydratáciu pacienta.

Kolesevelam, liečivo sekvestrujúce žľčovú kyselinu:

Súbežné podávanie kolesevelam-chloridu, liečiva ktoré sa viaže na žľčovú kyselinu a odvádza ich z tela, znižuje systémovú expozíciu a maximálne plazmatické koncentrácie olmesartanu a znižuje  $t_{1/2}$ . Podávanie olmesartan-medoxomilu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelam-chloridu zníži účinok interakcie týchto liečiv. Preto sa má zvážiť podanie olmesartan-medoxomilu aspoň 4 hodiny pred podaním dávky kolesevelam-chloridu (pozri časť 5.2).

Ďalšie informácie:

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

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

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

Možné interakcie, ktoré súvisia s amlodipínom, zložkou Folganu:

Účinok iných liečiv na amlodipín

Inhibítory CYP3A4:

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

Induktory CYP3A4:

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Súbežné podávanie amlodipínu s grapefruitovou šťavou alebo s grapefruitom sa neodporúča, keďže u niektorých pacientov môže vyvolať zvýšenie biodostupnosti, ktoré spôsobí zvýšenie antihypertenzného účinku.

Dantrolén (infúzia): u zvierat bola pozorovaná letálna komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu.

Kvôli riziku hyperkaliémie sa neodporúča podávanie blokátorov kalciových kanálov ako je amlodipín pacientom náchylným na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

Účinok amlodipínu na iné liečivá:

Amlodipín zvyšuje antihypertenzný účinok iných antihypertenzív.

V klinických interakčných štúdiách súbežné podávanie amlodipínu s atorvastatínom, digoxínom alebo warfarínom nemalo žiadny významný vplyv na farmakokinetiku týchto liečiv.

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

Takrolimus: Pri súbežnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby nedošlo k toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) inhibítory: mTOR inhibítory ako je sirolimus, temsirolimus a everolimus sú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom užívaní s mTOR inhibítormi, môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorov.

Cyklosporín: v prospektívnej štúdii s pacientmi po transplantácii obličiek bolo pri súbežnom používaní amlodipínu pozorované zvýšenie minimálnych hladín cyklosporínu v priemere o 40 %. Súbežné podávanie Folganu s cyklosporínom môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu. Počas súbežného používania sa majú monitorovať hladiny cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, znížiť dávky cyklosporínu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita (pozri časť 4.3)

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s používaním Folganu u gravidných pacientok. Štúdie reprodukčnej toxicity s Folganom na zvieratách sa neuskutočnili.

### Olmesartan-medoxomil (liečivo Folganu)

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

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý; mierne zvýšenie rizika sa však nedá vylúčiť. Pokiaľ nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika v súvislosti s antagonistami angiotenzínu II, takéto riziká môže predstavovať aj táto skupina liečiv. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam s úmyslom otehotnieť sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má dokázaný bezpečnostný profil v gravidite. Pri diagnostikovanej gravidite sa má liečba antagonistami angiotenzínu II okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa nasadiť alternatívna liečba.

Je známe, že terapia antagonistom angiotenzínu II v priebehu 2. a 3. trimestra indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Ak dôjde k expozícii antagonistom angiotenzínu II od 2. trimestra gravidity a neskôr, odporúčajú sa ultrazvukové vyšetrenia funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky boli liečené antagonistom angiotenzínu II, musia byť starostlivo sledovaní pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Amlodipín* (liečivo Folganu)

Údaje z limitovaného počtu gravidít vystavených amlodipínu nenaznačujú, že amlodipín alebo iné antagonisty kalciového receptora majú škodlivý účinok na zdravie plodu. Môže však existovať riziko prolongovaného pôrodu.

V dôsledku toho sa Folgan neodporúča užívať v priebehu 1. trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

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

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

Počas dojčenia sa Folgan neodporúča užívať a preferuje sa počas dojčenia alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom, obzvlášť pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

### Fertilita



U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermatozoí. Nie sú známe klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu. V štúdií na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu samcov ( pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Folgan môže mať mierny alebo stredne silný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závraty, bolesť hlavy, nevoľnosť alebo únava sa môžu niekedy vyskytnúť u pacientov užívajúcich antihypertenzíva a ovplyvniť ich schopnosť reagovať. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Folgan:

Najčastejšie nežiaduce reakcie počas liečby Folganom boli periférny edém (11,3 %), bolesť hlavy (5,3 %) a závraty (4,5 %).

Nežiaduce účinky Folganu z klinických štúdií, post-registračných bezpečnostných štúdií a spontánne hlásené nežiaduce účinky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke rovnako ako nežiaduce účinky jednotlivých zložiek olmesartan-medoxomilu a amlodipínu na základe ich známych bezpečnostných profilov.

Výskyt nežiaducich reakcií je definovaný nasledovne:

- veľmi časté: ( $\geq 1/10$ )
- časté: ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté: ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé: ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- veľmi zriedkavé: ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nemožno stanoviť z dostupných údajov)

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Nežiaduce reakcie                        | Frekvencia výskytu              |             |                 |
|-------------------------------------|--|---------------------------------|-------------|-----------------|
|                                     |  | Kombinácia olmesartan/amlodipín | olmesartan  | amlodipín       |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Leukocytopénia                           |                                 |             | Veľmi zriedkavé |
|                                     | Trombocytopénia                          |                                 | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy imunitného systému          | Alergická reakcia/Lieková precitlivenosť | Zriedkavé                       |             | Veľmi zriedkavé |
|                                     | Anafylaktická reakcia                    |                                 | Menej časté |                 |
| Poruchy metabolizmu a výživy        | Hyperglykémia                            |                                 |             | Veľmi zriedkavé |
|                                     | Hyperkaliémia                            | Menej časté                     | Zriedkavé   |                 |
|                                     | Hypertriglyceridémia                     |                                 | Časté       |                 |
|                                     | Hyperurikémia                            |                                 | Časté       |                 |
| Psychické poruchy                   | Zmätenie                                 |                                 |             | Zriedkavé       |

|                                   |  |             |             |   |
|-----------------------------------|--|-------------|-------------|---|
|                                   | Depresia   |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Nespavosť  |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Podráždenosť   |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Znížené libido   | Menej časté |             |   |
|                                   | Zmeny nálady (vrátane anxiety)   |             |             | Menej časté                                     |
| Poruchy nervového systému         | Závrat   | Časté       | Časté       | Časté   |
|                                   | Dysgeúzia  |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Bolesť hlavy   | Časté       | Časté       | Časté (najmä na začiatku liečby)                |
|                                   | Hypertónia   |             |             | Veľmi zriedkavé                                 |
|                                   | Hypestézia   | Menej časté |             | Menej časté                                     |
|                                   | Letargia   | Menej časté |             |   |
|                                   | Parestézia   | Menej časté |             | Menej časté                                     |
|                                   | Periférna neuropatia   |             |             | Veľmi zriedkavé                                 |
|                                   | Posturálny závrat  | Menej časté |             |   |
|                                   | Poruchy spánku   |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Somnolencia  |             |             | Časté   |
|                                   | Synkopa  | Zriedkavé   |             | Menej časté                                     |
|                                   | Tremor   |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Extrapyramídová porucha  |             |             | Neznáme   |
| Poruchy oka                       | Poruchy videnia (vrátane diplopie)   |             |             | Časté   |
| Poruchy ucha a labyrintu          | Tinnitus   |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Závrat   | Menej časté | Menej časté |   |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Angína pectoris  |             | Menej časté | Menej časté (vrátane zhoršenia angíny pectoris) |
|                                   | Arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a predsieňovej fibrilácie) |             |             | Menej časté                                     |
|                                   | Infarkt myokardu   |             |             | Veľmi zriedkavé                                 |
|                                   | Palpitácie   | Menej časté |             | Časté   |
|                                   | Tachykardia  | Menej časté |             |   |
| Poruchy ciev                      | Hypotenzia,  | Menej časté | Zriedkavé   | Menej časté                                     |

|   |  |             |                 |  |
|---|--|-------------|-----------------|--|
|   | Ortostatická hypotenzia                      | Menej časté |                 |  |
|   | Sčervenanie                                  | Zriedkavé   |                 | Časté  |
|   | Vaskulitída                                  |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Bronchitída                                  |             | Časté           |  |
|   | Kašeľ  | Menej časté | Časté           | Menej časté                                  |
|   | Dyspnoe                                      | Menej časté |                 | Časté  |
|   | Faryngitída                                  |             | Časté           |  |
|   | Rinitída                                     |             | Časté           | Menej časté                                  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | Bolesť brucha                                |             | Časté           | Časté  |
|   | Zmenený stav čriev (vrátane hnačky a zápchy) |             |                 | Časté  |
|   | Zápcha                                       | Menej časté |                 |  |
|   | Hnačka                                       | Menej časté | Časté           |  |
|   | Sucho v ústach                               | Menej časté |                 | Menej časté                                  |
|   | Dyspepsia                                    | Menej časté | Časté           | Časté  |
|   | Gastritída                                   |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |
|   | Gastroenteritída                             |             | Časté           |  |
|   | Hyperplázia gingívy                          |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |
|   | Nevoľnosť                                    | Menej časté | Časté           | Časté  |
|   | Pankreatitída                                |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |
|   | Bolesť v hornej časti brucha                 | Menej časté |                 |  |
|   | Vracanie                                     | Menej časté | Menej časté     | Menej časté                                  |
|   | Enteropatia podobná sprue (pozri časť 4.4)   |             | Veľmi zriedkavé |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                 | Zvýšenie hepatálnych enzýmov                 |             | Časté           | Veľmi zriedkavé (najčastejšie s cholestázou) |
|   | Hepatitída                                   |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |
|   | Žltáčka                                      |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |
|   | Autoimunitná hepatitída*                     |             | Neznáme         |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva               | Alopécia                                     |             |                 | Menej časté                                  |
|   | Angioneurotický edém                         |             | Zriedkavé       | Veľmi zriedkavé                              |
|   | Alergická dermatitída                        |             | Menej časté     |  |
|   | Multiformný erytém                           |             |                 | Veľmi zriedkavé                              |

|  |                                 |             |             |                 |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
|  | Exantém                         |             | Menej časté | Menej časté     |
|  | Exfoliatívna dermatitída        |             |             | Veľmi zriedkavé |
|  | Hyperhydróza                    |             |             | Menej časté     |
|  | Fotosenzitivita                 |             |             | Veľmi zriedkavé |
|  | Pruritus                        |             | Menej časté | Menej časté     |
|  | Purpura                         |             |             | Menej časté     |
|  | Quinckeho edém                  |             |             | Veľmi zriedkavé |
|  | Vyrážka                         | Menej časté | Menej časté | Menej časté     |
|  | Zmeny sfarbenia kože            |             |             | Menej časté     |
|  | Stevensov-Johnsonov syndróm     |             |             | Veľmi zriedkavé |
|  | Toxická epidermálna nekrolýza   |             |             | Neznáme         |
|  | Žihľavka                        | Zriedkavé   | Menej časté | Menej časté     |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Opuch členkov                   |             |             | Časté           |
|  | Artralgia                       |             |             | Menej časté     |
|  | Artritída                       |             | Časté       |                 |
|  | Bolesť chrbta                   | Menej časté | Časté       | Menej časté     |
|  | Kŕče svalov                     | Menej časté | Zriedkavé   | Časté           |
|  | Bolesť svalov                   |             | Menej časté | Menej časté     |
|  | Bolesť končatín                 | Menej časté |             |                 |
|  | Bolesť kostry                   |             | Časté       |                 |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          | Akútne zlyhanie obličiek        |             | Zriedkavé   |                 |
|  | Hematúria                       |             | Časté       |                 |
|  | Časté močenie                   |             |             | Menej časté     |
|  | Poruchy mikturície              |             |             | Menej časté     |
|  | Noktúria                        |             |             | Menej časté     |
|  | Polakizúria                     | Menej časté |             |                 |
|  | Renálna insuficiencia           |             | Zriedkavé   |                 |
|  | Infekcia močového traktu        |             | Časté       |                 |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   | Erektálna dysfunkcia/impotencia | Menej časté |             | Menej časté     |
|  | Gynekomastia                    |             |             | Menej časté     |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | Asténia                         | Menej časté | Menej časté | Časté           |
|  | Bolesť v hrudi                  |             | Časté       | Menej časté     |
|  | Edém tváre                      | Zriedkavé   | Menej časté |                 |
|  | Únava                           | Časté       | Časté       | Časté           |
|  | Symptómy podobné chrípke        |             | Časté       |                 |
|  | Letargia                        |             | Zriedkavé   |                 |
|  | Nevoľnosť                       |             | Menej časté | Menej časté     |

|                                  |   |             |           |             |
|----------------------------------|---|-------------|-----------|-------------|
|                                  | Edém                                      | Časté       |           | Veľmi časté |
|                                  | Bolest'                                   |             | Časté     | Menej časté |
|                                  | Periférny edém                            | Časté       | Časté     |             |
|                                  | Edém s tvorbou jamiek                     | Časté       |           |             |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi         | Menej časté | Zriedkavé |             |
|                                  | Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi |             | Časté     |             |
|                                  | Zníženie draslíka v krvi                  | Menej časté |           |             |
|                                  | Zvýšenie urey v krvi                      |             | Časté     |             |
|                                  | Zvýšenie kyseliny močovej v krvi          | Menej časté |           |             |
|                                  | Zvýšená hladina gama-glutamyl-transferázy | Menej časté |           |             |
|                                  | Zníženie hmotnosti                        |             |           | Menej časté |
|                                  | Zvýšenie hmotnosti                        |             |           | Menej časté |

\*Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady autoimunitnej hepatitídy s latenciou niekoľko mesiacov až rokov, ktoré boli reverzibilné po vysadení olmesartanu.

Pri užívaní blokátorov receptora angiotenzínu II boli hlásené ojedinelé prípady rabdomyolýzy. Jednotlivé prípady extrapyramídálneho syndrómu boli hlásené u pacientov liečených amlodipínom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### **4.9 Predávkovanie**

##### Príznaky:

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním Folganom. Najpravdepodobnejšími účinkami predávkovania olmesartan-medoxomilom sú hypotenzia a tachykardia; bradykardia by mohla byť vyvolaná stimuláciou parasymptiku (vagu).

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že rozsiahle predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii s výraznou hypotenziou a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia až do šoku fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

##### Liečba:

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

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Folganom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane dôsledného monitorovania funkcie srdca a pľúc, uloženia končatín do vyvýšenej polohy a sledovanie objemu cirkulujúcej tekutiny a množstva vylúčeného moču. Na úpravu vaskulárneho tonusu a krvného tlaku možno zväziť podanie vazokonstrikčných látok, pokiaľ nie sú kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné na úpravu blokády kalciových kanálov.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciových kanálov  
ATC kód: C09DB02

#### Mechanizmus účinku

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Folgan

V 8-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s dizajnom na hodnotenie viacerých faktorov u 1940 pacientov (71% belosi a 29% iné etnické skupiny) sa zistilo, že liečbou každou dávkou kombinácie vo Folgane sa dosiahlo významne vyššie zníženie diastolického a systolického tlaku ako liečbou jednotlivými zložkami v monoterapii. Priemerná zmena v systolickom/diastolickom tlaku bola závislá od dávky: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg kombinácia , -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg kombinácia) a -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg kombinácia).

Folgan 40 mg/5 mg znižoval systolický/diastolický tlak v sede o ďalších 2,5/1,7 mmHg v porovnaní s Folganom 20 mg/5 mg. Podobne Folgan 40 mg/10 mg znižoval systolický/diastolický tlak v sede o ďalších 4,7/3,5 mmHg v porovnaní s Folganom 40 mg/5 mg. Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (<140/90 mmHg pre nediabetických pacientov a <130/80 mmHg pre diabetických pacientov), bol 42,5% pre Folgan 20 mg/5 mg, 51,0% pre Folgan 40 mg/5 mg a 49,1% pre Folgan 40 mg/10 mg.

Vo väčšine prípadov sa antihypertenzný účinok Folganu dosiahol v priebehu prvých dvoch týždňov liečby.

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

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

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

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

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

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg pre nediabetických pacientov a < 130/80 mmHg pre diabetických pacientov) bol 29,9% v skupine, ktorá pokračovala v užívaní 5 mg amlodipínu samostatne, 53,5% pre Folgan 20 mg/5 mg a 50,5% pre Folgan 40 mg/5 mg.

Randomizované údaje o nekontrolovaných pacientoch s hypertenziou porovnávajúce kombinovanú liečbu Folganom v strednej dávke s monoterapiou olmesartanom alebo amlodipínom so zvyšovaním dávky po maximálnu dávku nie sú dostupné.

Tri uskutočnené štúdie potvrdili, že Folgan podávaný jedenkrát denne udržal zníženie krvného tlaku v intervale 24 hodín, s najvyšším pomerom 71% až 82% pre systolický a diastolický tlak a s dostatočnou 24 hodinovou účinnosťou potvrdenou ambulantným monitorovaním krvného tlaku.

Antihypertenzný účinok Folganu nezávisel od veku a pohlavia a bol porovnateľný u diabetických a nediabetických pacientov.

V dvoch otvorených, nerandomizovaných, rozšírených štúdiách sa preukázal stály účinok liečby Folganom 40 mg/5 mg po 1 roku u 49 - 67% pacientov.

#### Olmesartan-medoxomil (liečivo Folganu)

Olmesartan-medoxomil, liečivo Folganu, je selektívny antagonist receptoru (AT1) angiotenzínu II. Olmesartan-medoxomil sa rýchlo konvertuje na farmakologicky účinný metabolit, olmesartan. Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie.

Účinky angiotenzínu II zahŕňajú vazokonstrikciu, stimuláciu syntézy a uvoľňovania aldosterónu, kardiálnu stimuláciu a reabsorpciu sodíka obličkami. Olmesartan blokuje vazokonstrikčné účinky a účinky angiotenzínu II na sekréciu aldosterónu blokádou jeho väzby na AT 1 receptor v tkanivách, vrátane hladkého svalstva ciev a nadobličiek. Účinok olmesartanu je nezávislý od pôvodu alebo spôsobu syntézy angiotenzínu II. Dôsledkom selektívneho antagonizmu olmesartanu voči receptorom angiotenzínu II (AT1) je zvýšenie plazmatickej hladiny renínu, koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II a určité zníženie plazmatickej koncentrácie aldosterónu.

Pri hypertenzii olmesartan-medoxomil v závislosti od dávky vyvoláva dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách. Doteraz nebolo dokázané, že by došlo k hypotenzii po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo k prudkému vzostupu krvného tlaku (rebound fenomén) po náhlom vysadení liečby.

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

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

Vplyv olmesartan-medoxomilu na morbiditu a mortalitu nie je doteraz známy.

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

Štúdia ukázala signifikantnú redukciiu rizika v čase vzniku mikroalbuminúrie v prospech olmesartanu. Po úprave podľa rozdielu tlaku krvi táto redukcia rizika nebola viac štatisticky významná.

Mikroalbuminúria vznikla u 8,2 % pacientov v skupine s olmesartanom (178 z 2160 pacientov) a u 9,8 % pacientov v skupine s placebom 210 z 2 139 pacientov).

Sekundárny parameter, kardiovaskulárne príhody, vznikli u 96 pacientov (4,3 %) s olmesartanom a u 94 pacientov (4,2 %) s placebom. Incidencia kardiovaskulárnej mortality bola vyššia s olmesartanom v porovnaní s placebom (15 pacientov (0,7%) vs 3 pacienti (0,1 %)), napriek podobnému pomeru non-fatálnych mozgových príhod (14 pacientov (0,6 %) vs 8 pacientov (0,4 %)), non-fatálnych infarktov myokardu (17 pacientov (0,8 %) vs 26 pacientov (1,2 %)) a non-kardiovaskulárnej mortality (11 pacientov (0,5 %) vs 12 pacientov (0,5 %)). Celková mortalita olmesartanu bola numericky zvýšená (26 pacientov (1,2 %) vs 15 pacientov (0,7 %)) zväčša vyšším počtom fatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Štúdia vplyvu olmesartanu na zníženie incidencie koncového štádia ochorenia obličiek pri diabetickej nefropatii (ORIENT) skúmala účinok olmesartanu na obličky a kardiovaskulárny systém u 577 randomizovaných pacientov s diabetom typu II so zjavnou nefropatiou v Japonsku a Číne. 3,1 roka bola stredná doba sledovania pacientov, ktorí užívali olmesartan alebo placebo spolu s antihypertenzívami vrátane ACE inhibítorov.

Primárny parameter (čas do prvého zdvojnásobenia hladiny sérového kreatinínu, koncové štádium obličkového ochorenia, smrť zo všetkých príčin) sa vyskytol u 116 pacientov v skupine s olmesartanom (41,1 %) a 129 pacientov v skupine s placebom (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 – 1,24); p=0,791). Sekundárny kardiovaskulárny parameter sa vyskytol u 40 pacientov liečených olmesartanom (14,2 %) a 53 pacientov s placebom (18,7 %). Tento kardiovaskulárny parameter vrátane smrti z kardiovaskulárnych príčin bol u 10 (3,5 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 3 (1,1 %) užívajúcich placebo, celková mortalita 19 (6,7 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 20 (7,0 %) užívajúcich placebo, non-fatálna mozgová príhoda 8 (2,8 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 11 (3,9 %) užívajúcich placebo a non-fatálny infarkt myokardu 3 (1,1 %) pacientov užívajúcich olmesartan vs 7 (2,5 %) užívajúcich placebo.

#### Amlodipín (liečivo Folganu)

Amlodipín, liečivo Folganu, je blokátorom kalciových kanálov, ktorý inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov cez potenciálovo závislé kanály L-typu do srdca a hladkého svalu.

Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové, ako aj nedihydropyridínové väzbové miesta. Amlodipín voči cievam vykazuje relatívnu selektivitu, s väčším účinkom na bunky hladkého svalstva ciev ako na svalové bunky srdca. Antihypertenzný účinok amlodipínu pochádza z priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo artérií, čo vedie k zníženiu periférnej rezistencie a tým k zníženiu krvného tlaku.

U pacientov s hypertenziou vyvoláva amlodipín v závislosti od dávky dlhotrvajúce zníženie krvného tlaku v artériách. Doteraz nebolo dokázané, že by došlo k hypotenzii po prvej dávke, tachyfyliaxii počas dlhodobej liečby alebo k prudkému vzostupu krvného tlaku (rebound fenomén) po náhlom vysadení liečby.



Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou, amlodipín účinne znižuje krvný tlak v polohe v ľahu, sede i v stojí. Chronické používanie amlodipínu nesúvisí s významnými zmenami srdcovej frekvencie alebo hladín katecholamínov v plazme. U hypertenzných pacientov s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu znižujú vaskulárnu rezistenciu a zvyšujú rýchlosť glomerulárnej filtrácie a efektívny prietok plazmy obličkami, bez zmeny filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

V hemodynamických skúšaníach u pacientov so srdcovým zlyhaním a v klinických skúšaníach s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA II-IV sa preukázalo, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje zhoršenie klinického stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III-IV užívajúcich digoxín, diuretiká a inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázala, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko úmrtia alebo kombinovaného rizika mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V naväzujúcej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) sa ukázalo, že amlodipín nemal vplyv na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III-IV neischemického pôvodu bez klinických symptómov, na stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu, diuretik. V tejto istej štúdií bola liečba amlodipínom spojená s vyšším výskytom pľúcneho edému, napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhania v porovnaní s placebom.

#### Štúdia liečby na prevenciu infarktu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia morbiditu-mortality nazvaná Štúdia antihypertenznej a tuky znižujúcej liečby na prevenciu srdcového infarktu (ALLHAT) porovnávala nové liekové terapie: amlodipín 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako prvá línia terapie spolu s tiazidovými diuretikami, chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri stredne ťažkej až ťažkej hypertenzii. 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 a viac rokov bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali najmenej jeden rizikový faktor pre ochorenie srdcových ciev vrátane prechádzajúceho infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (viac ako 6 mesiacov pred zaradením) alebo diagnostikované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (51,5 %), diabetes mellitus typu II (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej srdcovej komory diagnostikovanú EKG alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie (21,9 %).

Primárny parameter bol fatálne ochorenie srdcových ciev alebo nefatálny infarkt myokardu.

V primárnom parametri nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou na báze amlodipínu a chlortalidónu: RR 0,98 95% CI (0,90 – 1,07), p=0,65. Spomedzi sekundárnych parametrov bol signifikantne vyšší výskyt zlyhania srdca (komponentu zmiešaného kardiovaskulárneho parametra) v skupine s amlodipínom v porovnaní s chlortalidónom (10,2 % vs 7,7%, RR 1,38, 95 % CI (1,25-1,52), p<0,001). Avšak v mortalite zo všetkých príčin medzi amlodipínom a chlortalidónom nebol signifikantný rozdiel (RR 0,96 % 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

#### Ďalšie informácie:

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Folgan

Po perorálnom užití Folganu sa najvyššie koncentrácie olmesartanu v plazme dosiahnu do 1,5 - 2 hodín a amlodipínu do 6 - 8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie týchto dvoch liečiv, zložiek Folganu, sú ekvivalentné rýchlosti a miere absorpcie po užití týchto liečiv v monoterapii. Jedlo biologickú dostupnosť olmesartanu a amlodipínu z Folganu neovplyvňuje.

### Olmesartan-medoxomil (liečivo Folganu)

#### Absorpcia a distribúcia:

Olmesartan-medoxomil je prekursor liečiva. Počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa rýchlo konvertuje na farmakologicky aktívny metabolit olmesartan pomocou esteráz v črevnej sliznici a v portálnej krvi. Ani v plazme, ani v exkrétoch sa nenašiel žiadny intaktný olmesartan-medoxomil alebo intaktný bočný reťazec medoxomilu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť olmesartanu z tabletovej formy bola 25,6 %.

Priemerná najvyššia plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) olmesartanu sa po perorálnom podaní olmesartan-medoxomilu dosiahne približne do 2 hodín, plazmatická koncentrácia olmesartanu sa zvyšuje približne lineárne so zvyšujúcimi sa jednorazovými perorálnymi dávkami až do dávky približne 80 mg.

Potrava mala minimálny vplyv na biologickú dostupnosť olmesartanu, a preto sa olmesartan-medoxomil môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike olmesartanu v súvislosti s pohlavím.

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

#### Biotransformácia a eliminácia:

Celkový plazmatický klírens bol spravidla 1,3 l/h (CV, 19 %) a bol relatívne mierne porovnateľný s prietokom krvi pečeňou (cca 90 l/h). Po jednej perorálnej dávke 14 C označeného olmesartan-medoxomilu sa 10 - 16 % podanej rádioaktivity vylúčilo močom (veľká väčšina podanej dávky do 24 hodín) a zvyšná časť zachytenej rádioaktivity sa vylúčila stolicou. Na základe systémovej dostupnosti 25,6 % sa dá vypočítať, že olmesartan sa eliminuje obličkami (cca 40 %), aj hepatobiliárne (cca 60 %). V rádioaktívnom materiáli, ktorý sa získal po eliminácii, sa identifikoval len olmesartan, žiadne iné významné metabolity sa nedetegovali. Enterohepatálna recyklácia olmesartanu je minimálna. Vzhľadom na to, že veľká časť olmesartanu sa vylučuje žľčovými cestami, u pacientov s biliárnou obštrukciou je jeho použitie kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

#### Liekové interakcie:

Kolesevelam, liečivo sekvstrujúce žľčové kyseliny:

Súbežné podávanie 40 mg olmesartan-medoxomilu a 3750 mg kolesevelamu hydrochloridu u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 28% zníženiu  $C_{max}$  a k 39% zníženiu AUC olmesartanu. Menšie účinky, 4% a 15% zníženie  $C_{max}$  a AUC v uvedenom poradí bolo pozorované, keď bol podávaný olmesartan-medoxomil 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom. Eliminačný polčas olmesartanu bol znížený o 50 až 52%, bez ohľadu na to, či bol podávaný súbežne alebo 4 hodiny pred kolesevelamom hydrochloridom (pozri časť 4.5).

#### Amlodipín (liečivo Folganu)

##### Absorpcia a distribúcia:

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s dosiahnutím najvyššej hladiny v krvi medzi 6-12 h po podaní dávky. Absolútna biodostupnosť bola stanovená medzi 64 a 80 %. Distribučný objem je cca 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali že cca 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaných na plazmatické proteíny.

Absorpcia amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

##### Biotransformácia a eliminácia:

Terminálny eliminačný plazmatický polčas je 35-50 h po dávkovaní jedenkrát denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity. Cca 10 % prekurzor a 60 % metabolitov sa vylúči do moču.

#### Olmesartan-medoxomil a amlodipín (liečivá Folganu)

##### Osobitné skupiny pacientov

##### Pediatrická populácia (mladšie ako 18 rokov):

U detských pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa farmakokinetiky.

##### Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac):

AUC olmesartanu v rovnovážnom stave sa u hypertenzných pacientov zvýšila približne o 35 % u starších ľudí (vo veku 65 - 75 rokov), u ešte starších ľudí (vo veku nad 75 rokov) približne o 44 % v porovnaní s mladšou vekovou skupinou (pozri časť 4.2). Toto môže aspoň čiastočne súvisieť

s priemerným znížením obličkovej funkcie v tejto skupine pacientov. Odporúčané dávkovanie je však u starších ľudí rovnaké, aj keď sa pri zvyšovaní dávky vyžaduje opatrnosť.

Po perorálnom podaní amlodipínu je čas po dosiahnutí maximálnej koncentrácie v plazme u mladých a starších ľudí porovnateľný. U starších ľudí má klírens amlodipínu klesajúcu tendenciu, výsledkom čoho je zvýšenie AUC a eliminačného polčasu. Zvýšenie AUC a eliminačného polčasu u pacientov so srdcovým zlyhaním bolo, ako sa predpokladalo, u pacientov v tejto vekovej skupine v štúdií (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

#### Porucha funkcie pečene:

Po jednorazovej perorálnej dávke sú hodnoty AUC olmesartanu vyššie o 6 % a 65 % u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Nenaviazaná časť olmesartanu po dvoch hodinách po podaní zdravým subjektom bola 0,26 %, pacientom s miernou poruchou funkcie pečene bola 0,34 % a 0,41% u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Po opakovanej dávke u pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene je priemerná AUC opäť o 65% vyššia ako u zdravých kontrol. Priemerná  $C_{max}$  olmesartanu je podobná ako u pacientov s poruchou funkcie pečene a zdravých subjektov. Olmesartan-medoxomil sa nestanovoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4).

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe neklinického profilu toxicity jednotlivých liečiv sa v ich kombinácii v lieku nepredpokladajú žiadne zhoršenia týkajúce sa toxicity, pretože cieľové miesta liečiv sú odlišné, t.j. obličky v prípade olmesartan-medoxomilu a srdce v prípade amlodipínu.

V trojmesačnej štúdií toxicity po opakovanom podaní perorálnych dávok olmesartan-medoxomilu/amlodipínu v kombinácii, sa u potkanov pozorovali nasledovné zmeny: zníženie v ukazovateľoch týkajúcich sa počtu červených krviniek a zmeny týkajúce sa obličiek, pričom obidve môžu byť indukované zložkou olmesartan-medoxomil; zmeny v črevách (luminálna dilatácia a difúzne zhrubnutie sliznice ilea a hrubého čreva), zmeny v nadobličkách (hypertrofia glomerulárnych kortikálnych buniek a vakuolizácia fascikulárnych kortikálnych buniek) a hypertrofia kanálikov v prsnej žľaze, ktoré môžu byť indukované zložkou amlodipín. Tieto zmeny nepredstavovali ani zvýšenie dovtedy hlásenej a existujúcej toxicity jednotlivých liečiv, ani nenavodzovali žiadnu novú toxicitu a nepozorovali sa žiadne toxikologicky synergické účinky.

#### Olmesartan-medoxomil (liečivo Folganu)

V štúdiách zameraných na chronickú toxicitu uskutočňovaných na potkanoch a psoch mal olmesartan-medoxomil podobné účinky ako iné antagonisty AT1 receptorov a ACE inhibítory: v krvi bola zvýšená hodnota močoviny (BUN) a kreatinínu; zníženie hmotnosti srdca, zníženie parametrov

červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), histologické nálezy naznačujúce poškodenie obličiek (regeneratívne lézie renálneho epitelu, zhrubnutie bazálnej membrány, dilatácia tubulov). Tieto nežiaduce účinky spôsobené farmakologickou aktivitou olmesartan-medoxomilu sa vyskytli aj v predklinických štúdiách s inými antagonistami AT1 receptorov a ACE inhibítormi a možno ich znížiť simultánnym perorálnym podaním chloridu sodného. U oboch druhov zvierat sa zistilo zvýšenie renínovej aktivity v plazme a hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Zdá sa však, že tieto zmeny, typické pre skupinu ACE inhibítorov a pre iné antagonisty AT1 receptorov, nemajú žiadnu klinickú významnosť.

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

Olmesartan-medoxomil nebol karcinogénny ani u potkanov v štúdiu trvajúcej 2 roky, ani vo dvoch 6-mesačných štúdiách karcinogenicity u transgénnych myší.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch olmesartan-medoxomil neovplyvňoval fertilitu a nezistil sa žiaden teratogénny účinok. Rovnako ako u iných antagonistov angiotenzínu II, aj po expozícii olmesartan-medoxomilu sa prežívanie potomstva znížilo a po expozícii samíc v neskorých štádiách gravidity a počas laktácie došlo k dilatácii panvičky obličiek. Rovnako ako iné antihypertenzíva, aj olmesartan-medoxomil bol toxickjší pre gravidné králiky ako pre gravidné potkany, avšak bez akéhokoľvek náznaku fetotoxického účinku.

Amlodipín (liečivo Folganu)

Reprodukčná toxikológia

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

Poškodenie fertility

Neprejavil sa vplyv na plodnosť u potkanov, ktorým bol podávaný amlodipín (samcom 64 dní a samicam 14 dní pred párením v dávkach do 10 mg/kg/deň (8-krát\* viac ako maximum odporúčané pre dávkovanie u ľudí 10 mg na základe mg/m<sup>2</sup>).

V inej štúdiu, v ktorej boli samce potkanov kŕmení amlodipínom po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej ľudskej na základe mg/kg, bol zaznamenaný pokles plazmatického folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu a zníženie hustoty spermíí a počtu zreých spermíí a Sertolihových buniek.

Karcinogénny a mutagénny účinok

U myší a potkanov kŕmených amlodipínom po dobu dvoch rokov dennou dávkou 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň nebol preukázaný karcinogénny účinok. Najvyššia dávka (pre myši, podobne ako pre potkany dvojnásobne\* maximum odporúčanej klinickej dávky 10 mg na základe mg/m<sup>2</sup>) bola blízko maximálnej tolerovanej dávky pre myši, nie však pre potkany. Štúdie mutagenity nepreukázali žiaden účinok liečiva na génovej ani na chromozómovej úrovni.

\* na základe telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

predželatinovaný kukuričný škrob  
mikrokryštalická celulóza  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

Obal tablety:

polyvinylalkohol  
makrogol 3350  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172) (iba Folgan 40 mg/ 5 mg a 40 mg/10 mg filmom obalené tablety)  
červený oxid železitý (E172) (iba Folgan 40 mg/ 10 mg filmom obalené tablety)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA / Al / PVC / alumíniový blister.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 a 10 x 30 filmom obalených tabliet v blistroch.  
10 x 1, 50 x 1 a 500 x 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg  
Luxembursko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Folgan 20 mg/5 mg: 58/0419/08-S  
Folgan 40 mg/5 mg: 58/0420/08-S  
Folgan 40 mg/10 mg: 58/0421/08-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2013

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022