

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180049/96
Възражение №	86/14744-59381-2
Одобрение №	28-06-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 20 mg/5 mg филмирани таблетки
 Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord 20 mg/5 mg film-coated tablets

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 40 mg/10 mg филмирани таблетки
 Olmesartan medoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*), като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*), като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 20 mg/5 mg филмирана таблетка съдържа 5 mg лактоза монохидрат.
 Всяка 40 mg/10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 20 mg/5 mg филмирани таблетки: Бели, кръгли, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение „ОА1” от едната страна и гладки от другата страна.

Размери: Диаметър 6,10 mm $\pm$ 0,20 mm.

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 40 mg/10 mg филмирани таблетки: Кафеникаво-червени, кръгли, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение „ОА4” от едната страна и гладки от другата страна.

Размери: Диаметър 8,10 mm $\pm$ 0,20 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд е показан при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин (виж точка 4.2 и точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни



Препоръчителната доза на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд е 1 таблетка дневно.

Олмесартан медоксомил/Амлодипин 20 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.

Олмесартан медоксомил/Амлодипин 40 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с Олмесартан медоксомил/Амлодипин 20 mg/5 mg.

Олмесартан медоксомил/Амлодипин 40 mg/10 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не контролира адекватно с Олмесартан медоксомил/Амлодипин 40 mg/5 mg.

Преди да се премине към лечение с фиксирана комбинация, се препоръчва стъпаловидно титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

За удобство, пациентите, получаващи олмесартан медоксомил и амлодипин като отделни таблетки, могат да преминат на лечение с таблетки Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд, съдържащи същата доза на отделните компоненти.

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд може да се приема със или без храна.

Старческа възраст (на/над 65 години)

При пациентите в старческа възраст по принцип не е необходимо коригиране на препоръчителната доза, но трябва да се внимава при повишаване на дозата (виж точка 4.4 и 5.2).

Ако е необходимо повишаване на дозата до максималната от 40 mg олмесартан медоксомил, артериалното налягане трябва стриктно да се проследява.

Бъбречно увреждане

Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20-60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно, поради ограничения опит с по-високи дози в тази група пациенти. Приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) не се препоръчва (виж 4.4, 5.2).

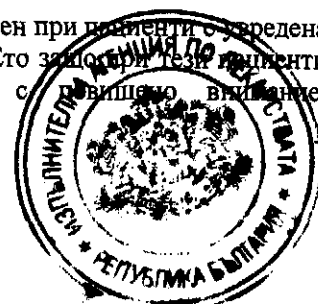
При пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване нивата на калия и креатинина.

Чернодробно увреждане

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (виж точки 4.4, 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно, а максималната доза не трябва да превишава 20 mg еднократно дневно. При пациенти с увредена чернодробна функция, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства, се препоръчва стриктно следене на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит за приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Както при всички калциеви антагонисти, полуживогът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки относно дозировката не са установени. Ето защо при тези пациенти Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд трябва да се прилага с повишено внимание.



Фармакокинетиката на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не е проучена. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (виж точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд при деца и юноши под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се погълне с достатъчно количество течност (напр. с чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време всеки ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (виж точка 4.4 и 4.6).

Тежка чернодробна недостатъчност и билиарна обструкция (виж точка 5.2).

Едновременната употреба на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Поради наличието на амлодипин в състава си, Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд също така е противопоказан при пациенти с:

- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изхода на лявата камера (например висока степен на аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хиповолемия или дефицит на натрий:

При пациенти, които имат хиповолемия и/или дефицит на натрий в резултат на агресивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Препоръчват се корекция на това състояние преди приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд или внимателно медицинско наблюдение в началото на лечението.

Други състояния, при които има стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система:

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система, като ангиотензин II рецепторни антагонисти, се свързва с тежка хипотония, азотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония:

Налице е повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек провеждат лечение с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.



Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:

Когато Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодичното проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) (виж точки 4.2, 5.2). Няма опит с приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация или при пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане (напр. креатининов клирънс $< 12 \text{ ml/min}$).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС):

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане:

Експозицията към амлодипин и олмесартан медоксомил е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (виж точка 5.2). Необходимо е повишено внимание, когато Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (виж точка 4.2). При пациенти с нарушена чернодробна функция, приложението на амлодипин трябва да се започне с по-ниската доза от дозовия интервал и трябва да се прилага с внимание при началното лечение и при повишаване на дозата. Приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (виж точка 4.3).

Хиперкалиемия:

Както и при други ангиотензин II антагонисти и АСЕ-инхибитори, в хода на лечението може да настъпи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност (виж точка 4.5). Препоръчва се стриктно проследяване на нивата на серумния калий при пациенти, изложени на риск.

Съпътстващата употреба на добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (хепарин и т.н.) трябва да се осъществява с повишено внимание и при често проследяване на нивата на калия.

Литий:

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, съпътстващото приложение на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд и литий не се препоръчва (виж точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

Поради наличието на амлодипин в състава на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд, както при всички вазодилататори, се препоръчва повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.



Първичен алдостеронизъм:

Пациентите с първичен алдостеронизъм като цяло няма да отговорят на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това при тези пациенти приложението на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд не се препоръчва.

Сърдечна недостатъчност:

При предразположени лица могат да се очакват промени в бъбречната функция като следствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да е зависима от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочно, плацебо контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин, отколкото в плацебо групата (виж точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително и амлодипин, трябва да се прилагат с внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

Ширю-подобна ентеропатия:

В много редки случаи се съобщава тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново. Ако диарията не се подобри в течение на една седмица след прекратяването на приема, трябва да се предвиди последваща консултация със специалист (например гастроентеролог).

Расови особености:

Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефект на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд може да бъде в известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус при чернокожи пациенти с повишено кръвно налягане.

Старческа възраст:

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се повишава с внимание (виж точка 5.2).

Бременност:

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонист. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонист не е напълно необходимо, пациентките планиращи бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарства, които са с установен профил на безопасност при приложение по време на бременност. При установяване на бременност лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно преустановено и при необходимост трябва да се започне алтернативно лечение (виж точки 4.3 и 4.6).



Други:

Както при всяко антихипертензивно лекарство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с комбинацията Олмесартан медоксомил/Амлодипин:

Да се вземе под внимание при съвместно приложение

Други антихипертензивни лекарства:

Понижаващият артериалното налягане ефект на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд може да се усили при съпътстващо приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти (напр. алфа-блокери, диуретици).

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд:

Не се препоръчва едновременно приложение.

АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен:

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калия:

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин, АСЕ-инхибитори) може да доведе до повишаване на серумните нива на калия (виж точка 4.4). В случай че в комбинация с Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд се предписват лекарствени продукти, които повлияват серумните нива на калия, се препоръчва проследяване на серумните нива на калия.

Литий:

Обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност се съобщават в хода на съпътстващото приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и, рядко, с ангиотензин II антагонисти. Поради това не се препоръчва съпътстващото приложение на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд и литий (виж точка 4.4). В случай, че едновременното приложение на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд и литий е необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременно приложение, изискващо повишено внимание



Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС:

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Още повече, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция и може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на такова съпътстващо лечение, а също така и достатъчна хидратация на пациента.

Колесевелам, секвестрант на жлъчните киселини:

Едновременното приложение на колесевелам хидрохлорид, лекарство, което свързва жлъчните киселини, намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява елиминационния полуживот ($t_{1/2}$). Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта от лекарственото взаимодействие. Трябва да се има предвид приложение на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вижте точка 5.2).

Допълнителна информация:

След лечение с антиациди (алуминиево-магнезиев хидроксид), се наблюдава леко понижаване на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармаквдинмиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин. Едновременното приложение на олмесартан медоксомил и правастатин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на всеки от компонентите при здрави лица.

Олмесартан не притежава клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките цитохром Р450 ензими 1 A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 *in vitro* и не притежава или има минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром Р450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизирани от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.

Потенциални взаимодействия, свързани с амлодипин, влизащ в състава на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд:

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори:

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолни противогъбични лекарства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на амлодипиновата експозиция. Клиничното значение на тези фармакокинетични промени може да е по-изявено при пациенти в старческа възраст. Има повишен риск от хипотония. Поради тази причина може да се наложи внимателно клинично проследяване и коригиране на дозата.

CYP3A4 индуктори:

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това трябва да се следи кръвното налягане и да се обмисли регулирането на дозата както по време, така и след едновременно приемане на лекарства, особено със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, хиперикум перфоратум).



Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да се увеличи при някои пациенти, което ще доведе до увеличаване на ефекта за понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална вентрикуларна фибрилация и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположен към злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на намаляване на кръвното налягане на амлодипин се наслагват към ефектите на други антихипертензивни средства.

В клинични проучвания, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличаване на експозицията към симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно при пациенти, които приемат амлодипин.

Такролимус: Има риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичния ефект на такролимус, прилагането на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, налага наблюдение на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато това е съобразно.

Циклоспорин: В проспективно проучване на бъбречно трансплантирани пациенти е наблюдавано средно 40% увеличение на минималните нива на циклоспорин, когато е използван едновременно с амлодипин. Едновременното приложение на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд с циклоспорин може да повиши експозицията към циклоспорин. При едновременната им употреба трябва да се мониторира нивата на циклоспорин и при необходимост да се редуцира дозата му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност (виж точка 4.3)

Няма данни относно приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин при бременни пациентки. не са провеждани проучвания с олмесартан медоксомил/амлодипин за репродуктивна токсичност при животни.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)

Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Приложението на ангиотензин II антагонисти е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (виж точка 4.3. и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; слабо повишаване на риска, обаче, не може да се изключи. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II антагонисти, сходен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонисти се счита за изключително важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.



Известно е, че експозиция на лечение с ангиотензин II антагонисти по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж точка 5.3).

Ако експозицията към ангиотензин II антагонисти започне от втори триместър, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбреци и череп. Кърмачета, чиито майки приемат ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат редовно проследявани за настъпване на хипотония (виж точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)

Данните от ограничен брой бременности, при които се е прилагало амлодипин, не показват, че амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори имат увреждащ ефект върху здравето на фетуса. Може, обаче, да има риск от протрахиране на раждане.

Следователно Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността (виж точка 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в кърмата при плъхове. Не е ясно, обаче, дали олмесартан преминава в човешката кърма.

Амлодипин се екскретира в човешката кърма. Делът на майчината доза, получена от кърмачето, е оценен с интерквартилен диапазон от 3 - 7%, с максимум от 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета е неизвестен.

По време на кърмене, употребата на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд не се препоръчва и за предпочитане е друго лечение с по-добре доказан профил на безопасност, особено ако детето е новородено или е родено преждевременно.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщавани обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни относно възможния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване с плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки индивиди (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд може минимално или умерено да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Замаяност, главоболие, гадене или умора може да възникнат понякога при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реагиране. Препоръчва се внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд:

Най-често докладваните нежелани реакции при употребата на олмесартан медоксомил/амлодипин са периферен оток (11,3%), главоболие (5,3%) и замаяност (4,5%).



Нежеланите лекарствени реакции при употребата на олмесартан медоксомил/амлодипин от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са обобщени в таблиците по-долу, както и нежелани лекарствени реакции на отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин, въз основа на профила на безопасност на тези вещества.

Следващите термини се използват с цел да се класифицира изявата на нежелани лекарствени реакции:

Много чести (> 1 /10)

Чести (>1/100 до <1/10)

Нечести (>1/1 000 до <1/100)

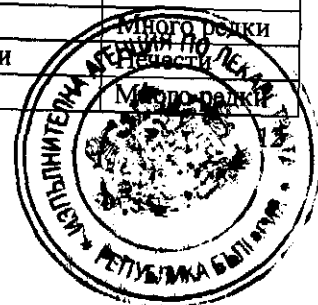
Редки (>1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота	Олмесартан	Амлодипин
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитопения			Много редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергична реакция/Лекарствена свръхчувствителност	Редки		Много редки
	Анафилактична реакция		Нечести	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия			Много редки
	Хиперкалиемия	Нечести	Редки	
	Хипертриглицеридемия		Чести	
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Инсомния			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Намалено либидо	Нечести		Нечести
	Промени в настроението (включително възбудимост)			Нечести
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Чести	Чести	Чести
	Дисгеузия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Повишен мускулен тонус			Много редки
	Хипоестизия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезия	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Постурален световъртеж	Нечести		
	Нарушение на съня			Нечести
	Сомнолентност			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота
	Зрителни нарушения (вкл. диплопия)			Чести



Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			
	Вертиго	Нечести	Нечести	Нечести
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (вкл. влошаване на ангина пекторис)
	Аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			
	Палпитации	Нечести		Много редки
	Тахикардия	Нечести		Чести
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	Редки	Нечести
	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Зачервяване	Редки		Чести
	Васкулит			Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести
	Диспнея	Нечести		Чести
	Фарингит		Чести	
	Ринит		Чести	Нечести
Гастроинтестинални нарушения	Коремна болка		Чести	Чести
	Нарушения в дефекацията (вкл. диария и констипация)			Чести
	Констипация	Нечести		
	Диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести	Чести
	Гастрит			Много редки
	Гастроентерит		Чести	
	Хиперплазия на венците			Много редки
	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Много редки
	Болка в горната част на корема	Нечести		
	Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
	Шпру-подобна ентеропатия (вижте точка 4.4)		Много редки	
Хепатобилиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	Много редки (основно свързани с холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Жълтеница			Много редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia			Нечести
	Ангioneвротичен едем		Редки	Много редки
	Алергичен дерматит		Нечести	
	Еритема мултиформе			Много редки
	Екзантем		Нечести	Много редки
	Ексфолиативен дерматит			Много редки



	Хиперхидроза			Нечести
	Фоточувствителност			Много редки
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Едем на Квинке			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промяна в цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън			Много редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
	Уртикария	Редки	Нечести	Много редки
	Подуване на глезените			Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия			Нечести
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	Нечести
	Мускулен спазъм	Нечести	Редки	Чести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести		
	Костна болка		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Нарушения в уринирането			Нечести
	Никтурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекции на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Еректилна дисфункция/импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия		Чести	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Нечести	Нечести
	Болка в гърдите		Чести	Нечести
	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Отпадналост	Чести	Чести	



	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Общо неразположение		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Тестообразен оток	Чести		
Изследвания	Повишени стойности на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишени стойности на креатинин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта		Чести	
	Повишени нива на пикочна киселина	Нечести		
	Повишени нива на гама глутамил трансфераза	Нечести		
	Понижаване на телесното тегло			Нечести
	Повишаване на телесното тегло			Нечести

Съобщават се единични случаи на рабдомиолиза във времева връзка с приема на рецепторни блокери на ангиотензин II. Съобщавани са единични случаи на екстрапирамиден синдром при пациенти, лекувани с амлодипин.

*През постмаркетинговия период се съобщава за случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години, които са обратими след спиране на приема на олмесартан.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми:

Няма опит с предозиране на олмесартан медоксомил/амлодипин. Най-вероятните ефекти на предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да настъпи в случай на дълга парасимпатikusова (вагусова) стимулация. Може да се очаква, че предозирането с амлодипин да доведе



до значима периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално продължителна системна хипотония, достигаща до и включваща шок с фатален изход.

Лечение:

В случай че таблетките са приети скоро, може да се направи стомашна промивка. При здрави лица, е доказано, че приложението на активен въглен незабавно или до два часа след приема на амлодипин значимо понижава абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, произлизаща от предозиране с олмесартан медоксомил/амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулиращия обем и диурезата. За възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане би могъл да помогне вазоконстриктор при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат може да бъде от полза при преодоляване на ефекта на блокадата на калциевите канали.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата няма да бъде от полза. Способността на олмесартан да се диализира не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти и блокери на калциевите канали, АТС код C09DB02.

Механизъм на действие

Олмесартан медоксомил/амлодипин е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил, и блокер на калциевите канали, амлодипинов безилат. Комбинацията на тези активни вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен в сравнение с всеки компонент поотделно.

Клинична ефикасност и безопасност

Олмесартан медоксомил/амлодипин филмирани таблетки

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с факториален дизайн при 1940 пациенти (71 % пациенти от кавказката раса и 29% пациенти, не принадлежащи към кавказката раса), лечението с всяка комбинирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин филмирани таблетки е довело до значимо по-голямо понижаване на диастолното и систолното артериално налягане в сравнение със съответните компоненти при монотерапия. Средното изменение на систолното/диастолното артериално налягане е било дозозависимо: -24/-14 mmHg (комбинация 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация 40 mg/5 mg) и -30/-19 mmHg (комбинацията 40 mg/10 mg).

Олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg филмирани таблетки са понижали систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg. По подобен начин олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg филмирани таблетки са понижали систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 4,7/3,5 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg.

Процентът на пациентите, достигащи прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и < 130/80 mmHg за пациентите с диабет) е 42,5%, 51,0% и 49,1% за съответно олмесартан медоксомил/амлодипин филмирани таблетки от 20 mg/5 mg, 40 mg/ 5 mg и 40 mg/10 mg.



По-голямата част от антихипертензивния ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин като цяло е достигнат в първите 2 седмици от лечението.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността на прибавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане е с недостатъчен контрол след 8-седмична монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил.

При пациенти, които са продължавали да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил, систолното/диастолното артериално налягане се е понижило с -10,6/-7,8 mmHg след последващи 8 седмици. Прибавянето на 5 mg амлодипин за 8 седмици е довело до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

Процентът на пациентите, които са достигнали прицелното артериално налягане ($<140/90$ mmHg при пациенти без диабет и $<130/80$ mmHg при пациенти с диабет) е 44,5% за комбинацията 20 mg/5 mg в сравнение с 28,5% за 20 mg олмесартан медоксомил.

Последващо проучване оценява прибавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане не се контролира достатъчно след 8-седмична монотерапия с 5 mg амлодипин.

При пациенти, които са продължили да приемат само 5 mg амлодипин систолното/диастолното артериално налягане се е понижило с -9,9/-5,7 mmHg през следващите 8 седмици. Прибавянето на 20 mg олмесартан медоксомил е довело до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -15,3/-9,3 mmHg и прибавянето на 40 mg олмесартан медоксомил е довело до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Процентът на пациентите, достигнали прицелното артериално налягане ($<140/90$ mmHg за пациенти без диабет и $<130/80$ mmHg за пациентите с диабет) е 29,9% за групата, която е продължила да приема само 5 mg амлодипин, 53,5% за олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg и 50,5% за олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg.

Рандомизирани данни при пациенти с неконтролирана артериална хипертония, сравняващи приложението на средна доза комбинирана терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин спрямо повишаването до най-високата доза монотерапия с амлодипин или олмесартан, не са налични.

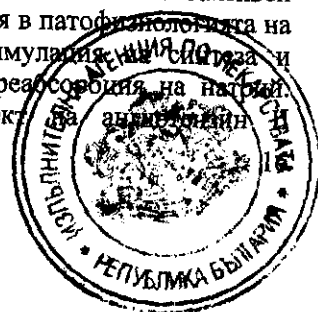
Трите проведени проучвания потвърждават, че понижаваният артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин еднократно дневно се поддържа през 24-часовия дозов интервал с trough-to-peak съотношения от 71% до 82% за систолния и диастолния отговор и с 24-часова ефективност, потвърдена посредством амбулаторно мониториране на артериалното налягане.

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин е сходен независимо от възрастта и пола и е сходен при пациенти със или без диабет.

В две отворени, нерандомизирани, удължени проучвания трайната ефикасност при приложение на олмесартан медоксомил/амлодипин филмирани таблетки от 40 mg/5 mg е демонстрирана на първата година за 49-67% от пациентите.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)

Веществото олмесартан медоксомил в състава на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд е селективен ангиотензин II тип I (AT₁) рецепторен антагонист. Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активния метаболит олмесартан. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патогенезата на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и на бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект



посредством блокиране на свързването му към рецептора на АТІ в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на рецепторите на ангиотензин II (АТІ) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибануд хипертония след бързо преустановяване на лечението.

След еднократно дневно приложение при пациенти с хипертония, олмесартан медоксомил води до ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане през 24-часовия дозов интервал. Еднократното дневно дозиране води до сходно понижаване на артериалното налягане както и двукратното дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериално налягане се достига за 8 седмици след започване на лечението, въпреки че значителна част от понижавания артериалното налягане ефект вече се наблюдава след 2-седмично лечение.

Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболяемостта е все още неизвестен.

Проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на средния проследяващ период от 3,2 години, пациентите са получавали олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на АСЕ инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

За първичната крайна цел, проучването показва значително намаляване на времето за начало на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане, това намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

За вторичните крайни цели, сърдечносъдови инциденти са възникнали при 96 пациента (4,3% при олмесартан и при 94 пациенти (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечносъдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) спрямо 3 пациенти (0,1%)), въпреки сходните нива на нефатален инсулт (14 пациенти (0,6%) спрямо 8 пациенти (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8%) спрямо 26 пациенти (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечносъдова, (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечносъдови инциденти.

Проучването Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдовите крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай, с диабет тип 2 с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години, пациентите са получавали или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и АСЕ инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,4%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); $p=0,791$). Комбинираната вторична сърдечносъдова крайна цел се наблюдава при 40 пациента, лекувани с олмесартан, (14,2%) и при 53 пациенти, лекувани с плацебо, (18,7%). Третичната комбинирана сърдечносъдова крайна цел включва сърдечносъдова смърт при 10 (3,5%) пациенти, приели



олмесартан, спрямо 3 (1,1%), приемали плацебо, обща смъртност 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

Амлодипин (активно вещество в Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)

Веществото амлодипин в състава на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд е блокатор на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони през волтаж-зависимите L-тип канали в сърцето и гладките мускули. Експерименталните данни посочват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите свързващи места. Амлодипин е сравнително вазоселективен, с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение със сърдечните мускулни клетки. Антихипертензивният ефект на амлодипин произлиза от директния релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферната резистентност и по този начин на артериалното налягане.

При пациенти с хипертония, амлодипин причинява дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония при приложение на първата доза, на тахифилаксия при продължително лечение или за рибаянд хипертония след рязко преустановяване на лечението.

След приложението на терапевтични дози на пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в лежащо, седящо и изправено положение. Хроничното приложение на амлодипин не се свързва със значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтични дози амлодипин понижават бъбречната съдова резистентност и повишават скоростта на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен плазмоток без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

В хемодинамични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и в клинични проучвания, базирани на тестове с натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA, е установено, че амлодипин не причинява никакво клинично влошаване, оценено посредством издръжливостта на физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните белези и симптоми.

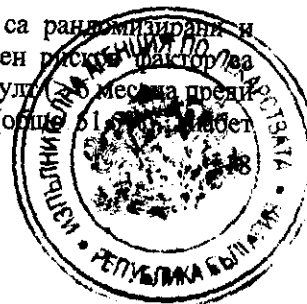
Плацебо контролирано проучване (PRAISE), с дизайн за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност с III-IV клас по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и болестност при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност III и IV клас по NYHA без клинични симптоми или обективни данни за подлежаща исхемична болест, при постоянни дози от ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не оказва влияние върху общата или сърдечната смъртност. В същата популация, амлодипин сесвързва с повишена честота на съобщенията за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаващата се сърдечна недостатъчност, в сравнение с плацебо.

Проучване за лечение за превенция на сърдечни инциденти (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост - смъртност, за антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за превенция на сърдечни инциденти (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) е проведено с цел сравнение на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE-инхибитор) като терапии на първи избор спрямо тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен риск фактор за коронарна болест на сърцето, включително: предходен миокарден инфаркт или инсулт (за последните 6 месеца преди включването) или описано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 61 616 души са били



тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настоящо тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна цел е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или не-фатален миокарден инфаркт. Няма значими разлики в началната крайна цел между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. От вторичните цели честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечносъдова крайна цел) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с тази на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Въпреки това няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$).

Друга информация:

Две големи рандомизирани контролирани проучвания - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) - проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки,) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II -рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото на плацебо, и нежеланите реакции и сериозните нежелани реакции, представляващи интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Олмесартан медоксомил/амлодипин филмирани таблетки

След перорален прием на олмесартан медоксомил/амлодипин, максимални плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно на 1,5-2 час и на 6-8 час. Скоростта и степента на абсорбция на двете активни вещества на олмесартан медоксомил/амлодипин са еквивалентни на скоростта и степента на абсорбция, последващи приема на двата компонента като отделни таблетки. Храната не повлиява бионаличността на олмесартан и амлодипин от олмесартан медоксомил/амлодипин.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Асорт)

Абсорбция и разпределение



Олмесартан медоксомил е предлекарство. Той бързо се конвертира до фармакологично активен метаболит олмесартан от естерази в чревната лигавица и в порталния кръвоток посредством абсорбция в стомашно-чревния тракт. В плазмата или секретите не се установява интактен олмесартан медоксомил или интактна странична верига на частта медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан от таблетната форма е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорален прием на олмесартан медоксомил и плазмените концентрации на олмесартан се повишават приблизително линейно с повишаващи се еднократни перорални дози, достигащи до около 80 mg.

Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и поради това олмесартан медоксомил може да се прилага със или без храна.

По отношение на фармакокинетиката, не се наблюдават клинично значими различия, свързани с пола.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%), но възможността за клинично значими взаимодействия, свързани с конкуриране за свързващите места с плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани активни вещества, които се свързват във висока степен с плазмените протеини, е ниска (което се потвърждава от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан към кръвните клетки е пренебрежимо малко. Средният обем на разпределение след интравенозно дозиране е нисък (16-29 l).

Биотрансформация и елиминиране

Общият плазмен клирънс на олмесартан по принцип е 1,3 l/час (CV, 19%) и е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/час). След прилагане на единична перорална доза с белязан с ¹⁴C-олмесартан медоксомил, 10%-16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението на дозата), а остатъкът от установената радиоактивност се екскретира във фецеса. Въз основа на системната бионаличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очисти както чрез бъбречна екскреция (около 40%), така и чрез чернодробно-жлъчна екскреция (около 60%). Цялата остатъчна радиоактивност се установява като олмесартан. Не се установява друг значим метаболит. Ентеро-хепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голям процент олмесартан се екскретират по жлъчен път, приложението при пациенти с обструкция на жлъчните пътища е противопоказано (виж точка 4.3).

Крайният полуживот на елиминиране на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Равновесно състояние се достига след първите няколко дози и не се наблюдава последващо акумулиране след 14-дневен повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5-0,7 l/час и не зависи от дозата.

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4% и 15% намаляване на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с около 50-52%, независимо дали е приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вижте точка 4.5).

Амлодитин (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодитин Акорд)

Абсорбция и разпределение



След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени нива около 6-12 часа след приемане на доза. Абсолютната бионаличност е оценена между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че около 97,5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от едновременния прием с храна.

Биотрансформация и елиминиране

Крайният полуживот на елиминиране е около 35-50 часа, съответстващ на дозиране еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Олмесартан медоксомил и амлодипин (активни вещества на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)

Специални популации

Педиатрична популация (на възраст под 18 години):

При деца няма налични фармакокинетични данни.

Старческа възраст (на/над 65-годишна възраст):

При пациенти с хипертония, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с 44% при много възрастни пациенти (>75-годишна възраст) в сравнение с по-младата възрастова група (виж точка 4.2). Това може да бъде поне донякъде свързано със средното понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Въпреки това, препоръваният дозов режим за пациенти в старческа възраст е същият, въпреки при повишаване на дозата е необходимо повишено внимание.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е едно и също при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към понижаване, което води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на полуживота на елиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са очаквани за възрастовата група в това проучване (виж точка 4.4).

Бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здравите контроли (виж точки 4.2, 4.4).

Амлодипин се метаболизира екстензивно до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено с урината. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в нормалната доза. Амлодипин не се диализира.

Чернодробно увреждане:

След еднократно перорално приложение, нивата на AUC на олмесартан са 6% и 65% по-високи, съответно при пациенти с леко и умерено увредена чернодробна функция, в сравнение със съответстващите им здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан 2 часа след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане, е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След повтарящо се дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е приблизително 63% по-висока от съответните здрави контроли. Средните C_{max} нива на олмесартан са сходни при пациентите с



чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точки 4.2,4.4).

Налични са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Клирънсът на амлодипин е понижен и полуживотът е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, което води до повишаване на AUC с приблизително 40%-60% (виж точки 4.2,4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на неклиничния профил на токсичност на всяка от съставките, не се очаква усилване на токсичността за комбинацията, тъй като всяко то вещество има различни прицелни органи, т.е. бъбреците за олмесартан медоксомил и сърцето за амлодипин.

В 3-месечно проучване за токсичност на повтарящи се дози на перорално прилагана комбинация на олмесартан медоксомил/амлодипин при плъхове се наблюдават следните нарушения: понижаване на показателите на червените кръвни клетки и промени в бъбреците, като и двете могат да бъдат причинени от веществото олмесартан медоксомил; изменения в червата (дилатация на лумена и дифузно уплътняване на мукозата на илеума и колона), надбъбречни жлези (хипертрофия на гломеруларните кортикални клетки и вакуолизация на фасцикуларните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите на млечните жлези, което може да бъде причинено от веществото амлодипин. Тези промени не усилват нито една от съобщената преди това и съществуваща токсичност на отделните компоненти, нито причинява нова токсичност и не се наблюдават токсикологично синергични ефекти.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)

При проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил показва сходни ефекти с тези на другите AT1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишена урея (BUN) и креатинин; понижаване теглото на сърцето; понижаване показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил, са наблюдавани също така и в предклиничните проучвания за други AT1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори и могат да бъдат намалени посредством съпътстващо перорално приложение на натриев хлорид. И при двата вида се наблюдават повишена плазмена ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа ACE-инхибитори и други AT1 рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Установено е, че подобно на другите AT1 рецепторни антагонисти, олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните накъсвания в клетъчни култури *in vitro*. Не се наблюдават съответни ефекти в няколко *in vivo* проучвания, в които олмесартан медоксомил е прилаган в много високи перорални дози, достигащи 2000 mg/kg. Цялостните данни от разширената програма за изследване на генотоксичността предполагат, че е много малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинично приложение.

Олмесартан медоксомил не е бил канцерогенен в 2-годишно проучване при плъхове, нито в две 6-месечни проучвания за канцерогенност при трансгенни мишки.

В репродуктивни проучвания при плъхове, олмесартан медоксомил не е повлиял фертилитета и няма доказателства за тератогенен ефект. Подобно на другите ангиотензин II антагонисти, преживяемостта на поколенията е намалена след експозиция на олмесартан медоксомил и се наблюдава тазова дилатация на бъбреците след експозиция на майките в късна бременност и по време на кърмене. Подобно на другите антихипертензивни средства, олмесартан медоксомил е показал, че е по-токсичен за бременни зайци, отколкото за бременни плъхове. Въпреки това няма данни за фетотоксичен ефект.

Амлодипин (активно вещество на Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд)



Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки са показали забавяне на раждането, увеличена продължителност на раждането и понижена преживяемост на потомството при дозировка около 50 пъти по-висока от препоръчителната дози при хора, на база съотношението mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/дневно (8 пъти* максималната препоръчителна доза от 10 mg при хора, на базата на съотношение mg/m²). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора, на базата на съотношението mg/kg, са установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Канцерогенност, мутагенност

Плъхове и мишки, лекувани с амлодипин при прием за две години, при концентрация изчислена да осигури нива на дневна доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно, не са дали доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на съотношението mg/m², а за плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност показват, че няма лекарствено-свързани ефекти както генетично, така и на хромозомно ниво.

* На базата на тегло на пациент 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Прежелатинизирано царевично нишесте,
Силицифицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза с колоиден силициев диоксид)
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Повидон К-30

Обвивка на таблетката:

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 20 mg/5 mg филмирани таблетки

Бял опадрай II 85F18422:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Кафяв опадрай II 85F565114:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Жълт железен оксид (E172)



Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

Бутилка от HDPE: да се използва в рамките на 90 дни след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC-Al блистер:

OPA/Al/PVC-Al блистер, съдържащ 28, 30, 56, 90 или 98 таблетки или OPA/Al/PVC-Al перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 28 или 30 таблетки.

Бутилка HDPE:

Бяла непрозрачна бутилка от HDPE, с бяла полипропиленова капачка, защитена срещу отваряне от деца, съдържаща 30 или 90 таблетки.

Бяла непрозрачна бутилка от HDPE, с бяла полипропиленова капачка на винт, съдържаща 500 или 1000 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 20 mg/5 mg филмирани таблетки: Рег. № 20180044
Олмесартан медоксомил/Амлодипин Акорд 40 mg/10 mg филмирани таблетки: Рег. № 20180046

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09.03.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2022 г.

