

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение I  
Към Рег. № 20180032/33  
Разрешение № В61МММН-60272-7  
15-09-2022

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Олместа А 20 mg/5 mg филмирани таблетки  
Olmesta A 20 mg/5 mg film-coated tablets

Олместа А 40 mg/5 mg филмирани таблетки  
Olmesta A 40 mg/5 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Олместа А 20 mg/5 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка Олместа А съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine), като амлодипинов безилат (as amlodipine besilate).

Олместа А 40 mg/5 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка Олместа А съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine), като амлодипинов безилат (as amlodipine besilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка Олместа А от 20 mg/5 mg съдържа 12,30 mg лактоза монохидрат.  
Всяка таблетка Олместа А от 40 mg/5 mg съдържа 24,60 mg лактоза монохидрат.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

*Олместа А 20 mg/5 mg:* Бели, кръгли, стандартно изпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "5" от едната страна; другата страна на таблетката е с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение "2" от лявата страна на делителната черта и "0" от дясната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

*Олместа А 40 mg/5 mg:* Жълтеникави, кръгли, стандартно изпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "5" от едната страна; другата страна на таблетката е с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение "4" от лявата страна на делителната черта и "0" от дясната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на есенциална хипертония.

Олместа А е показан за възрастни пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин (виж точки 4.2 и точка 5.1).



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Възрастни

Препоръчителната доза на Олместа А е 1 таблетка дневно.

Олместа А 20 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се е повлияло в достатъчна степен от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.

Олместа А 40 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се е повлияло в достатъчна степен от Олместа А 20 mg/5 mg.

Препоръчва се постепенно титриране на дозата на отделните компоненти, преди да се премине към лечение с фиксираната комбинация. Когато е клинично обосновано, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната комбинация.

За удобство, пациентите, които получават олмесартан медоксомил и амлодипин като отделни таблетки, могат да преминат на таблетки Олместа А, съдържащи същите дози на компонентите.

Олместа А може да се приема със или без храна.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Като цяло не се налага адаптиране на препоръчителната доза при пациенти в старческа възраст, но повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ако се налага постепенно повишаване до максималната доза от 40 mg олмесартан медоксомил дневно артериалното налягане трябва да се проследява с повишено внимание.

#### *Бъбречно увреждане*

Поради недостатъчния опит с по-високи дози при тази група пациенти, максималната доза при пациенти с леко до умерено тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс от 20-60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Употребата на Олместа А при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

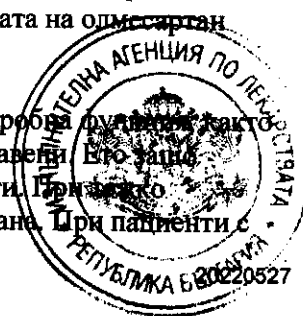
При пациенти с умерено изразено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване на нивата на калия и креатинина.

#### *Чернодробно увреждане*

Олместа А трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 5.2).

При пациенти с умерено изразено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната дневна доза не трябва да превишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с увредена чернодробна функция, които вече се лекуват с диуретици и/или други антихипертензивни средства, се препоръчва внимателно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит от употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция, както при всички калциеви антагонисти, и препоръки за дозировка не са направени. Ето защо Олместа А трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. При тежко чернодробно увреждане, фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана. При пациенти с



увредена чернодробна функция лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниската доза и да се титрира постепенно. При пациенти с тежко чернодробно увреждане употребата на Олмesta А е противопоказана (вж. точка 4.3).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на комбинацията от олмесартан и амлодипин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

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

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

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

Едновременната употреба на комбинацията от олмесартан и амлодипин 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 съдържанието на амлодипин в състава на Олмesta А той също е противопоказан при пациенти с:

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

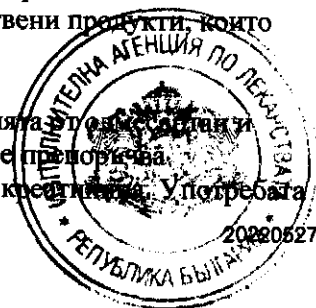
### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Пациенти с хиповолемия или изчерпване на натрий:* При пациенти с хиповолемия и/или хипонатриемия вследствие на форсирана диуретична терапия, ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да се появи симптоматична хипотония предимно след първата доза. Препоръчва се коригиране на тези състояния преди приложението на комбинацията олмесартан и амлодипин или непосредствено лекарско наблюдение в началото на лечението.

*Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система:* При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно 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) е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност.

*Реновазална хипертония:* Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, ако пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек се лекуват с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

*Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:* Когато комбинацията от олмесартан и амлодипин се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва провеждането на периодичен контрол на серумния калий и нивата на креатинина. Употребата



на комбинацията олмесартан и амлодипин не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2). Няма опит от приложението на комбинацията олмесартан и амлодипин при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация или при пациенти с бъбречно увреждане в терминален стадий (т.е. креатининов клирънс < 12 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 се извършва само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При пациенти с диабетна нефропатия АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни антагонисти не трябва да се използват едновременно.

*Увредена чернодробна функция:* При пациенти с чернодробно увреждане експозицията на амлодипин и олмесартан медоксомил е увеличена (вж. точка 5.2). Изисква се повишено внимание когато Олместа А се прилага на пациенти с леко до умерено изразено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (вж. точка 4.2). При пациенти с увредена чернодробна функция, лечението с амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се използва с повишено внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. Употребата на Олместа А при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Хиперкалиемия:* Както при другите ангиотензин II антагонисти и АСЕ инхибитори, по време на лечението може да се появи хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.5). При рискови пациенти се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на калия.

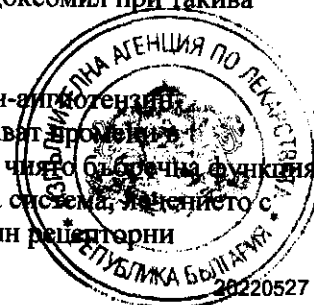
Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (хепарин и т.н.) трябва да се извършва с повишено внимание и с често мониториране на нивата на калий.

*Литий:* Както и при останалите ангиотензин II рецепторни антагонисти, едновременната употреба на Олместа А и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

*Стеноза на аортна или митрална клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:* Поради съдържанието на амлодипин в Олместа А (както при всички други вазодилататори) на пациенти страдащи от стеноза на аортна или митрална клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия трябва да се обръща повишено внимание.

*Първичен алдостеронизъм:* Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това употребата на олмесартан медоксомил при такива пациенти не се препоръчва.

*Сърдечна недостатъчност:* Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при чувствителни индивиди могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторни



антагонисти е свързано с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В едно дългосрочно, плацебо контролирано проучване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, в сравнение с групата на лечение с плацебо (вж. точка 5.1). Калциевите антагонисти, включително амлодипин трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

*Глутенова ентеропатия:* В много редки случаи при пациенти, които приемат олмесартан, се съобщава за тежка хронична диария със значителна загуба на тегло няколко месеца до години след началото на лечението, която вероятно е причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от бавен тип. Чревната биопсия на пациентите често показва атрофия на въсите. Ако пациентът получи тези симптоми по време на лечението с олмесартан при липса на друга явна етиология, лечението с олмесартан трябва да се прекрати веднага и не трябва да се възобновява. Ако диарията не се подобри през седмицата след прекратяването, трябва да се проведе допълнително консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

*Етнически различия:* Както и при останалите ангиотензин II антагонисти, антихипертензивният ефект на Олместа А в известна степен може да бъде по-слаб при чернокожите пациенти в сравнение с нечернокожи, вероятно поради по-високата честота на ниско-ренинов статус сред популацията на чернокожи пациенти с хипертония.

*Старческа възраст:* В старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

*Бременност:* По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонисти. Пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II антагонисти се счита за съществено. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва веднага да се преустанови и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

*Други:* Както и при останалите антихипертензивни средства, рязкото спадане на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчносъдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

#### Помощни вещества

##### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

##### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Възможни взаимодействия, свързани с Олместа А:*

Трябва да се вземат предвид при едновременна употреба.



*Други антихипертензивни средства:*

Антихипертензивният ефект на Олместа А може да бъде повишен чрез едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти (напр. алфа-блокери, диуретици).

*Възможни взаимодействия, свързани със съставката олмесартан медоксомил на Олместа А:*

Едновременна употреба не се препоръчва

*АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти 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, оказващи влияние върху нивата на калий:*

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване нивото на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако се налага да се предпишат лекарствени продукти, които оказват влияние върху серумния калий заедно с Олместа А се препоръчва проследяване на серумните нива на калия.

*Литий:* При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и в редки случаи с ангиотензин II рецепторни антагонисти е съобщавано за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и за токсичност. Поради това комбинацията от Олместа А и литий не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба на Олместа А и литий е доказано необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Едновременната употреба изисква повишено внимание

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

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и може да доведе до повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на такова съпътстващо лечение, както и адекватна хидратация на пациента.

*Колесевелам- секвестрант на жлъчната киселина:*

Едновременната употреба на секвестранта на жлъчната киселина колесевелам хидрохлорид намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява  $t_{1/2}$ . Приемът на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта на лекарствено взаимодействие. Трябва да се обмисли прием на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди дозата колесевелам хидрохлорид (вж. точка 5.2).

*Допълнителна информация*

След лечение с антиацид (алуминиев магнезиев хидроксид) е наблюдавана умерена редукция на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил не оказва значим ефект по отношение на фармакокинетику или фармакодинамиката на варфарин, или фармакокинетику на дигоксин. Едновременното



приложение на олмесартан медоксомил с правастатин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на двете вещества при здрави индивиди.

*In vitro* олмесартан не е проявил клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не имал никакъв или е проявил минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром P450 на плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, които се метаболизират от гореспоменатите ензими от системата на цитохром P450.

**Възможни взаимодействия, свързани със съставката амлодипин на Олмesta А:**  
Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

*Инхибитори на CYP3A4:* Едновременна употреба на амлодипин с мощни или умерено силни инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо повишаване на експозицията на амлодипин. Клиничните изяви на тези вариации на РК може да са по-ясно изразени при пациенти в старческа възраст. Съществува повишен риск от хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите и е възможно да се наложи корекция на дозата.

*Индуктори на CYP3A4:* При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти може да доведе до повишаване на бионаличността и засилено антихипертензивно действие.

*Дантролен (инфузия):* При животни след приложението на верапамил и интравенозно дантролен са наблюдавани летални камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс в комбинация с хиперкалиемия. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин да се избягва при пациенти податливи на малигна хипертермия и при лечение на малигна хипертермия.

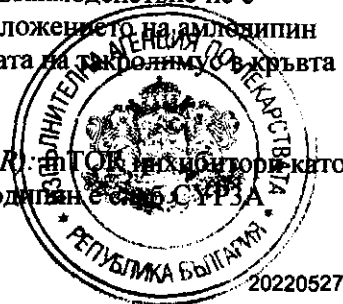
*Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти:* Антихипертензивният ефект на амлодипин потенцира антихипертензивните ефекти на други лекарствени продукти, които понижават артериалното налягане.

В проучвания за лекарствени взаимодействия амлодипин не оказва влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

*Симвастатин:* Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин със 77% в сравнение с монотерапия със симвастатин. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

*Такролимус:* Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременна употреба с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичността на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и адаптиране на дозата, когато е необходимо.

*Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR):* mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е субстрат на CYP3A.



инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

**Циклоспорин:** В проспективно проучване при пациенти с бъбречна трансплантация при едновременна употреба с амлодипин се наблюдава повишение на най-ниските нива на циклоспорин средно с 40%. Едновременното приложение на комбинацията от олмесартан медоксомил и амлодипин с циклоспорин може да повиши експозицията на циклоспорин. При едновременна употреба трябва да се проследяват най-ниските нива на циклоспорин и при необходимост дозата на циклоспорин да се понижи.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### *Бременност (вж. точка 4.3)*

Няма данни за употребата на комбинацията от олмесартан и амлодипин при бременни пациентки. Проучвания за репродуктивна токсичност при животни с комбинацията от олмесартан и амлодипин не са провеждани.

##### *Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олместа А)*

Употребата на антагонисти на ангиотензин II не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на антагонисти на ангиотензин II е противопоказана през 2<sup>рия</sup> и 3<sup>тия</sup> триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър от бременността не са категорични; все пак слабо повишаване на риска не може да бъде изключено. Тъй като липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с антагонисти на ангиотензин II, може да се приеме, че за този клас лекарствени продукти рисковете са сходни. Пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителната употреба на ангиотензин рецепторни блокери не се счита за изключително необходима. При доказване на бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва веднага да се прекрати и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на антагонисти на ангиотензин II през втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция с антагонисти на ангиотензин II след втория триместър от бременността, се препоръчва провеждането на ултразвуков контрол на бъбречната функция и на черепа. Бебета, чиито майки са приемали антагонисти на ангиотензин II трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

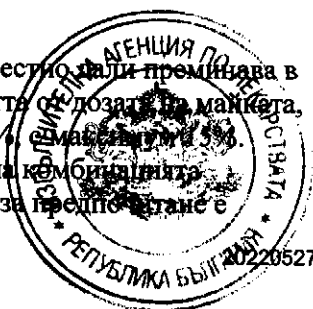
##### *Амлодипин (активна съставка на Олместа А)*

Данните за ограничен брой експозирани бременности не показват, че амлодипин или други калциеви антагонисти имат вредно въздействие върху здравето на плода. Възможно е обаче да има риск от продължително раждане.

Вследствие на това, употребата на комбинацията от олмесартан и амлодипин не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### *Кърмене*

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове, но не е известно дали преминава в човешкото мляко. Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7% (максимум 3%). Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Употребата на комбинацията олмесартан и амлодипин не се препоръчва по време на кърмене, като за предпочитане е





използване на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени бебета.

#### Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти е било докладвано за обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В проучване върху плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олместа А има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Комбинацията от олмесартан и амлодипин:

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с комбинацията олмесартан и амлодипин са периферен оток (11,3%), главоболие (5,3%) и замаяност (4,5%).

Нежеланите реакции от комбинацията олмесартан и амлодипин в клинични проучвания, проучвания за безопасност след издаване на разрешението за употреба и от спонтанни съобщения, както и нежеланите реакции от отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин въз основа на установения профил на безопасност на тези вещества са обобщени в таблицата по-долу.

Следната терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции:

много чести ( $\geq 1/10$ )

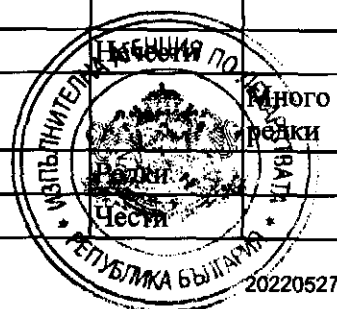
чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинацията олмесартан/амлодипин	олмесартан	амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения			Много редки
	Тромбопения		Нечести	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергична реакция /Лекарствена свръхчувствителност	Редки		Много редки
	Анафилактична реакция			
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия			Много редки
	Хиперкалиемия	Нечести		
	Хипертриглицеридемия			



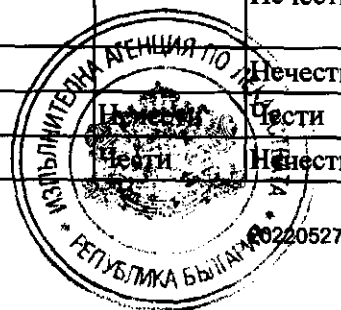
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Инсомния			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Намалено либидо	Нечести		
	Промени в настроението (включително тревожност)			Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгеузия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Повишен мускулен тонус			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезия	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Постурален световъртеж	Нечести		
	Нарушения на съня			Нечести
	Сомнолентност			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота
Нарушения на очите	Нарушения на зрението (вкл. диплопия)			Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			Нечести
	Вертиго	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (вкл. агравация на ангина пекторис)
	Аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитации	Нечести		Чести
	Тахикардия	Нечести		



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
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка		Чести	Чести
	Промени в чревната перисталтика (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
Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки		
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими		Чести	Много редки (предимно вследствие на холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
	Жълтеница			Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Нечести
	Ангионевротичен оток		Редки	Много редки



	Алергичен дерматит		Нечести	
	Еритема мултиформе			Много редки
	Екзантема		Нечести	Нечести
	Ексфолиативен дерматит			Много редки
	Хиперхидроза			Нечести
	Фоточувствителност			Много редки
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Оток на Квинке			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промени в цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън			Много редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на глезените			Чести
	Артралгия			Нечести
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	Нечести
	Мускулен спазъм	Нечести	Редки	Чести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Микционни смущения			Нечести
	Ноктурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция/импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на	Астения	Нечести		Чести
	Болка в гърдите			Нечести



приложение	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Умора	Чести	Чести	Чести
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Физическо неразположение		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Оток поради задръжка на течности	Чести		
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Намален калий в кръвта	Нечести		
	Повишена урея в кръвта		Чести	
	Повишена пикочна киселина в кръвта	Нечести		
	Повишена гама-глутамил трансфераза	Нечести		
	Намалено тегло			Нечести
	Повишено тегло			Нечести

\*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.

Единични случаи на рабдомиолиза са били съобщавани като временно свързани с приема на ангиотензин II рецепторни блокери. При пациенти, лекувани с амлодипин, са съобщавани единични случаи на екстрапирамиден синдром.

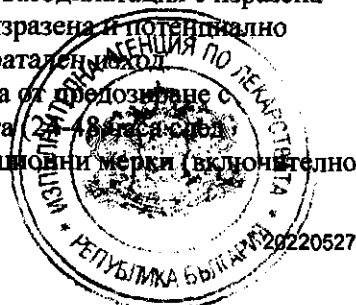
#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми:*

Няма опит от предозиране с комбинацията от олмесартан и амлодипин. Най-вероятните ефекти от предозирането с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да се наблюдава при наличие на парасимпатикова (вагална) стимулация. Може да се очаква предозирането с амлодипин да предизвика прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и възможно с рефлекторна тахикардия. Съобщавана е изразена и потенциално продължителна системна хипотония до шок, включително шок с фатален изход. Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително



натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

#### *Лечение:*

Може да се обмисли стомашна промивка, ако приемането е било наскоро. При здрави индивиди, приемането на активен въглен веднага или до 2 часа след поглъщането на амлодипин е показало, че значително намалява абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония вследствие на предозиране с Олместа А изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата система, включващо внимателно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и повишено внимание към обема на циркулиращите течности и отделянето на урина. Вазоконстриктор може да бъде от полза при възстановяването на съдовия тонус и артериалното налягане, при условие че няма противопоказание за неговото използване. Калциев глюконат интравенозно може да бъде от полза за обръщане на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Тъй като амлодипин е силно свързан с плазмените протеини, диализата вероятно няма да бъде от полза. Липсва информация относно диализирането на олмесартан.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II и калциеви антагонисти, АТС код: C09DB02

#### *Механизъм на действие*

Олместа А е комбинация от ангиотензин II рецепторния антагонист олмесартан медоксомил и калциевия антагонист амлодипин безилат. Комбинацията от тези активни съставки има адитивен антихипертензивен ефект, който понижава кръвното налягане в по-голяма степен от всеки един компонент самостоятелно.

#### *Клинична ефикасност и безопасност*

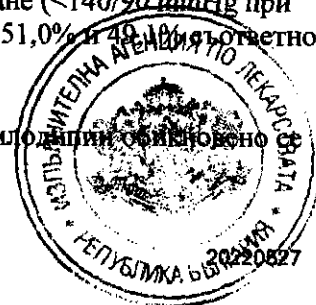
##### **Комбинацията от олмесартан и амлодипин**

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано фактологично проучване при 1 940 пациенти (71% от пациентите са кавказци и 29% не са кавказци), лечението с всяка доза от комбинацията олмесартан и амлодипин води до значително по-голямо намаление на диастолното и систолното артериално налягане, отколкото монотерапия със съответните компоненти. Средната промяна в систолното/диастолното кръвно налягане е дозозависима: -24/-14 mmHg (комбинация от 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация от 40 mg/5 mg) и -30/-19 mmHg (комбинация от 40 mg/10 mg).

Комбинацията от 40 mg/5 mg олмесартан и амлодипин намаляват систолното/диастолното кръвно налягане при седене с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо комбинацията от 20 mg/5 mg олмесартан и амлодипин. По същия начин амлодипин олмесартан 40 mg/10 mg намалява систолното/диастолното кръвно налягане при седене с допълнителни 4,7/3,5 mmHg спрямо комбинацията олмесартан и амлодипин 40 mg/5 mg.

Процентът на пациентите, които са достигнали целевото кръвно налягане (<140/90 mmHg при пациенти без диабет и <130/80 mmHg при наличие на диабет) е 42,5%, 51,0% и 40,1% съответно за 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg and 40 mg/10 mg олмесартан и амлодипин.

Основният антихипертензивен ефект на комбинацията олмесартан и амлодипин обикновено постига през първите 2 седмици от лечението.



Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността от добавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказки произход, чието кръвно налягане не се е повлияло в достатъчна степен от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил в продължение на 8 седмици.

При пациенти, които продължават да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил, систолното/диастолното кръвно налягане се понижава с -10,6/-7,8 mmHg след още 8 седмици. Добавянето на 5 mg амлодипин за 8 седмици води до намаляване на систолното/диастолното кръвно налягане с -16,2 / -10,6 mmHg ( $p = 0,0006$ ).

Процентът на пациентите, достигащи целевото кръвно налягане ( $<140/90$  mmHg при пациенти без диабет и  $<130/80$  mmHg при наличие на диабет) е 44,5% за комбинацията от 20 mg/5 mg в сравнение с 28,5% за 20 mg олмесартан медоксомил.

В друго проучване се оценява добавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказки произход, чието кръвно налягане не е било адекватно контролирано в продължение на 8-седмична монотерапия с 5 mg амлодипин.

При пациенти, които продължават да приемат само 5 mg амлодипин, систолното/диастолното кръвно налягане се понижава с -9,9 /-5,7 mmHg след още 8 седмици. Добавянето на 20 mg олмесартан медоксомил води до намаляване на систолното/диастолното кръвно налягане от -15,3/-9,3 mmHg и добавянето на 40 mg олмесартан медоксомил води до намаляване на систолното/диастолното кръвно налягане от -16,7/-9,5 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Процентът на пациентите, достигащи целевото кръвно налягане ( $<140/90$  mmHg при пациенти без диабет и  $<130/80$  mmHg при наличие на диабет) е 29,9% за групата, която продължава да получава само 5 mg амлодипин, 53,5% за 20 mg/5 mg олмесартан и амлодипин и 50,5% за 40 mg/5 mg олмесартан и амлодипин.

Рандомизираните данни при неконтролирани пациенти с хипертония, сравняващи употребата на комбинирана терапия със средна доза олмесартан и амлодипин спрямо ескалация до монотерапия с най-висока доза амлодипин или олмесартан, не са налични.

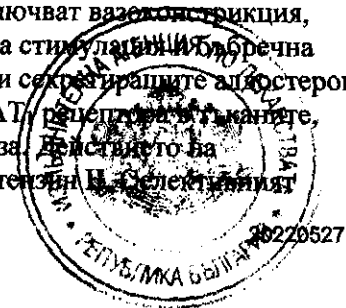
Трите извършени проучвания потвърждават, че антихипертензивният ефект от приложението на комбинацията олмесартан и амлодипин веднъж дневно се поддържа през целия 24-часов дозов интервал, като максималният процент от 71% до 82% за систолното и диастолното повлияване и 24-часовата ефективност се потвърждават от амбулаторното проследяване на кръвното налягане.

Антихипертензивният ефект на комбинацията от олмесартан и амлодипин е сходен, без значение от възрастта и пола, и е сходен при пациенти със и без диабет.

При две открити, нерандомизирани проучвания с удължаване, е доказана трайна ефикасност при използване на 40 mg/5 mg олмесартан и амлодипин в продължение на една година при 49-67% от пациентите.

#### ***Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олмesta А)***

Съставката олмесартан медоксомил от комбинацията на олмесартан и амлодипин е селективен ангиотензин II-рецепторен (тип  $AT_1$ ) антагонист. Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активния метаболит олмесартан. Ангиотензин II е първичен вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречна реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторните и секреторните алдостерон ефекти на ангиотензин II, като блокира мястото му на свързване с  $AT_1$  рецепторите в тъканите, включително на гладката съдова мускулатура и надбъбречната жлеза. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният



антагонизъм на ангиотензин II (AT<sub>1</sub>) рецептори от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и ангиотензин II и до известно понижаване в плазмените концентрации на алдостерон.

При хипертония приложението на олмесартан медоксомил води до дозозависимо, продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за настъпване на хипотония след първата доза, за тахифилаксия по време на продължително лечение или за ребаунд хипертония след рязко прекратяване на лечението.

При пациенти с хипертония приемът на олмесартан медоксомил веднъж дневно води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане за 24-часов дозов интервал. Приложение веднъж дневно води до сходно по степен понижаване на артериалното налягане както приложение два пъти дневно при една и съща обща дневна доза.

При непрекъснато лечение, максимално понижаване на артериалното налягане се постига 8 седмици след началото на терапията, въпреки че значителна част от антихипертензивния ефект се наблюдава още на 2-та седмица от лечението.

Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболеваемостта все още не е известен.

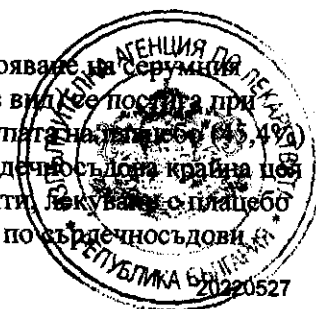
Проучването ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) при 4 447 пациенти с диабет тип 2 с нормоалбуминурия и с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан би могло да забави началото на микроалбуминурията. По време на проследяване с медиана на продължителност от 3,2 години, пациентите са приемали или олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, с изключение на ACE инхибитори или ARBs.

Изследването демонстрира значително намаляване на риска в полза на олмесартан по отношение на първичната крайна цел - забавяне на появата на микроалбуминурия. След корекция на различията в кръвното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо. При 8,2% (178 от 2 160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в плацебо групата възниква микроалбуминурия.

Относно вторичната крайна цел - сърдечно-съдови събития настъпват при 96 пациенти (4,3%) с олмесартан и при 94 пациенти (4,2%) с плацебо. Честотата на сърдечно-съдова смъртност е по-висока при лечение с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) в сравнение с 3 пациенти (0,1%)), въпреки че честотата за нефатален инсулт (14 пациенти (0,6%) спрямо 8 пациенти (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8%) спрямо 26 пациенти (1,2%)) и смърт, която не е по сърдечно-съдови причини (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)) е сходна. Общата смъртност с олмесартан е числено увеличена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което се дължи главно на по-голям брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy) изследва резултатите от ефектите на олмесартан върху бъбреците и сърдечносъдовата система при 577 рандомизирани пациенти, японци и китайци с диабет тип 2 и с изявена нефропатия. По време на проследяване с медиана 3,1 години, пациентите са приемали или олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, включително ACE-инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (време до първото събитие от удвояване на серумния креатинин, терминална фаза на бъбречно заболяване, смърт от всякакъв вид) се постига при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) 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 сърдечно-съдова крайна цел се постига при 40 пациенти, лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна цел включва смърт по сърдечно-съдови





причини при 10 (3,5%) пациенти, приемащи олмесартан срещу 3 (1,1%), приемащи плацебо и съответно обща смъртност при 19 (6,7%) в сравнение с 20 (7,0%), нефатален инсулт при 8 (2,8%) в сравнение с 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт при 3 (1,1%) в сравнение със 7 (2,5%).

#### **Амлодипин (активна съставка на Олместа А)**

Съставката амлодипин в Олместа А е калциев антагонист, който инхибира трансмембрания инфлукс на калциеви йони през волтаж-зависимите канали L-тип в сърцето и гладката мускулатура. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва както с дихидропиридинови, така и с недихидропиридинови места за свързване. Амлодипин е относително селективен към съдовете, с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни клетки, отколкото върху клетките на сърдечната мускулатура. Антихипертензивният ефект на амлодипин произтича от директен релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферното съпротивление и следователно на кръвното налягане.

При пациенти с хипертония амлодипин води до дозозависимо, продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза, за тахифилаксия при продължително лечение или за ребаунд хипертония след рязко спиране на лечението.

След прилагане на терапевтични дози при пациенти с хипертония, амлодипин предизвиква ефективно понижаване на кръвното налягане в легнало, седнало и изправено положение. Хроничната употреба на амлодипин не се свързва със значими промени в нивата на сърдечната честота или нивата на плазмените катехоламини. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция терапевтичните дози амлодипин намаляват бъбречната съдова резистентност и повишават скоростта на гломерулна филтрация и ефективния плазмен поток на бъбреците, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

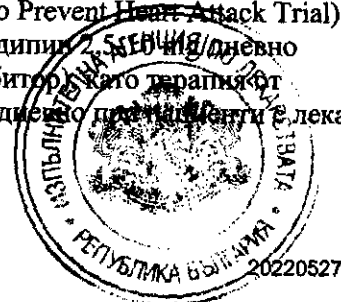
При хемодинамични изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност и въз основа на тестовете за физическа активност в клинични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA е установено, че амлодипин не води до клинично влошаване, измерено чрез работен толеранс, фракция на левокамерно изтласкване и проследяване на клиничните признаци и симптоми.

Плацебо контролираното изследване (PRAISE), целящо оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA, приемащи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишен риск от смъртност или от съчетание на смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В последващо, продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, провеждащи терапия с постоянни дози на ACE инхибитори, дигиталисови гликозиди и диуретици, без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи наличието на исхемична болест е установено, че амлодипин няма влияние върху общата и сърдечно-съдовата смъртност. В същата тази популация амлодипин е асоцииран с повишена честота на белодробен оток, въпреки че не е установено значимо различие в честотата на случаите на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.

#### **Лечение за предотвратяване на сърдечни пристъпи (проучване ALLHAT)**

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболяемостта-смъртността, наречено ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) за сравняване на терапията с по-новите лекарствени средства: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE-инхибитор) като терапия от първа линия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при пациенти с лека до умерена хипертония.



Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко по един допълнителен рисков фактор за коронарно сърдечно заболяване, включващ: преживян инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включване) или документиране на други атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия (диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%)), тютюнопушене понастоящем (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна от фатално коронарно сърдечно заболяване или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07)  $p = 0,65$ . Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на комбинираната съставна сърдечно-съдова крайна точка) е статистически значимо по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Въпреки това, не се наблюдава статистически значима разлика във всички причини за смъртност между терапията с амлодипин и 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 (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова 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 сърдечно-съдовите 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 (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови 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, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Комбинацията от олмесартан и амлодипин

След перорален прием на комбинацията от олмесартан и амлодипин максимални плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно след 1,5 и 2 часа и 6 часа. Скоростта и степента на абсорбция на двете активни вещества от комбинацията олмесартан и



амлодипин са еквивалентни на скоростта и степента на абсорбция след приема на двата компонента като отделни таблетки. Храната не повлиява бионаличността на олмесартан и амлодипин от комбинацията олмесартан и амлодипин.

### ***Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олместа А)***

#### **Абсорбция и разпределение**

Олмесартан медоксомил е лекарствен прекурсор. По време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт той бързо се преобразува до фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и в кръвта на порталната вена. В плазмата или екскретите не се откриват интактен олмесартан медоксомил или непроменена странична медоксомилова верига. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан от таблетната форма е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан се достига около 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават почти линейно с повишаване на еднократната перорална доза до около 80 mg.

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

Не са наблюдавани клинично значими междуполови различия във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (99,7%), но вероятността за клинично значими взаимодействия, дължащи се на изместване от мястото на свързване между олмесартан и други лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини е ниска (което е било потвърдено от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е нисък (16-29 l).

#### **Биотрансформация и елиминиране**

Тоталният плазмен клирънс обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След перорално приложение на еднократна доза маркиран  $^{14}C$ -олмесартан медоксомил, 10 – 16% от приложената радиоактивност е била екскретирана в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа след приложението), а останалата част от възстановената радиоактивност е екскретирана чрез фецеса. Като се има предвид системната наличност от 25,6%, може да се изчисли че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 40%) така и чрез хепатобилиарна екскреция (около 60%). Цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не са открити други съществени метаболити. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчните пътища, употребата му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказана (вж. точка 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално приложение. Стационарно състояние се достига след първите няколко дози и не се наблюдава допълнително кумулиране след 14 дни на многократно приложение. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5-0,7 l/h и не зависи от дозата.



### Лекарствени взаимодействия

Колесевелам - средство, свързващо жлъчната киселина

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави индивиди е довело до намаляване на  $C_{max}$  с 28% и намаляване на AUC на олмесартан с 39%. По-слаби ефекти - намаление на  $C_{max}$  и AUC съответно с 4% и 15%, са наблюдавани, когато олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан е намален с 50 - 52%, независимо от това, дали се прилага едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

### **Амлодипин (активна съставка на Олместа А)**

#### *Абсорбция и разпределение*

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени концентрации между 6 и 12 часа след приема. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

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

#### *Биотрансформация и елиминиране:*

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

### **Олмесартан медоксомил и амлодипин (активни съставки на Олместа А)**

#### *Специални популации*

##### *Педиатрична популация (на възраст под 18 години)*

Няма налични фармакокинетични данни при педиатрични пациенти.

##### *Старческа възраст (на възраст 65 или повече години)*

При пациенти с хипертония, AUC в стационарно състояние е повишена с около 35% при хора в старческа възраст (65-75 години) и с около 44% при много стари хора ( $\geq 75$  години) в сравнение с групата в по-млада възраст (вж. точка 4.2). Това до известна степен може да е свързано със средното понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Препоръчителната дозова схема при хора в старческа възраст обаче е същата, въпреки че при повишаване на дозата се изисква повишено внимание.

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно в старческа възраст и при по-млади индивиди. Амлодипиновият клирънс има тенденция към понижаване, което води до повишаване на AUC и на елиминационния полуживот при хора в старческа възраст. В това проучване нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за пациентите от тази възрастова група (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане:*

При пациенти с увредена бъбречна функция, AUC на олмесартан в стационарно състояние се е повишила с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Амлодипин се метаболизира екстензивно до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено в урината. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в обичайната доза. Амлодипин не се диализира.

#### *Чернодробно увреждане:*

NL/H/3724/001-002/В/019+20



След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са по-високи с 6% и 65% съответно при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, отколкото при съответните им здрави контроли. При здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено чернодробно увреждане несвързаната фракция на олмесартан 2 часа след приложение е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение на пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е била отново по-висока с около 65% отколкото при съответните здрави контроли. Средната  $C_{max}$  на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане са много ограничени. При пациенти с увредена чернодробна функция клирънсът на амлодипин е понижен, а полуживотът е удължен, което води до повишени стойности на AUC с приблизително 40-60% (вж. точки 4.2 и 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на профила на неклинична токсичност на всяко вещество не се очаква екзацербация на токсичността за комбинацията, тъй като всяко вещество има различни таргетни органи, напр. бъбреците за олмесартан медоксомил и сърцето за амлодипин.

В 3-месечно проучване за токсичност след многократно приложение на олмесартан медоксомил/амлодипин в комбинация върху плъхове са наблюдавани следните промени: намаление на параметрите, свързани с броя на еритроцитите и бъбречни промени, и двете могат да бъдат индуцирани от съставката олмесартан медоксомил; промени в червата (дилатация на лумена и дифузно задебеляване на лигавицата на илеума и дебелото черво), надбъбречните жлези (хипертрофия на гломерулните кортикални клетки и вакуолизиране на фаскуларните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите в млечните жлези, които могат да бъдат индуцирани от съставката амлодипин. Тези промени нито увеличават съобщаваната преди това съществуващата токсичност на отделните средства, нито предизвикват нова токсичност и не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

#### *Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олместа А)*

В проучванията за токсичност при многократно приложение проведени при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил е показал ефекти, които са сходни с другите  $AT_1$  рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишение на кръвната урея (BUN) и креатинина; намаляване теглото на сърцето; понижаване на показателите на еритроцитите (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологичните показатели за бъбречно увреждане (регенеративни лезии в бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, дължащи се на фармакологичното действие на олмесартан медоксомил са се появили в предклиничните проучвания и на други  $AT_1$  рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори, и може да бъдат намалени чрез едновременното перорално приложение на натриев хлорид. И в двата вида е наблюдавано повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки на бъбреците. Тези промени типични за класа ACE-инхибитори и други  $AT_1$  рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинично значение.

Както при останалите  $AT_1$  рецепторни антагонисти е установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните аберации (счупвания) в клетъчни култури *in vitro*. В няколко *in vivo* изпитвания с олмесартан медоксомил в много високи перорални дози до 2 000 mg/kg не са били наблюдавани подобни ефекти. Обобщените данни от проучванията за генотоксичност са показали, че е малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинична употреба.



Олмесартан медоксомил не е канцерогенен в проучване с плъхове продължило 2 години, нито при мишки в две шестмесечни проучвания за канцерогенност, като са използвани трансгенни модели.

В проучвания за репродуктивна токсичност проведени с плъхове, олмесартан медоксомил не е оказал влияние върху фертилитета и не са намерени доказателства за тератогенен ефект. Както и при другите ангиотензин II антагонисти, след експозиция на олмесартан медоксомил преживяемостта на поколението е била намалена, а след прилагането му на майката в късна бременност или по време на кърмене е наблюдавана дилатация на бъбречните легенчета. Подобно на останалите антихипертензивни средства, олмесартан медоксомил е по-токсичен при бременни зайци, отколкото при бременни плъхове, макар че не са намерени данни за фетотоксичност.

#### *Амлодипин (активна съставка на Олместа А)*

##### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки показват данни за удължаване и затрудняване на родилния процес и понижена неонатална преживяемост след приложение на дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна при хора, изчислена на база mg/kg.

##### *Увреждане на фертилитета*

Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (животните от мъжки пол са лекувани 64 дни, а от женски пол - 14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза от 10 mg при хора, изчислена въз основа на mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване върху плъхове, при което животните от мъжки пол са лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни в дози, сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени въз основа на mg/kg, се наблюдават понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижаване на спермалната плътност и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

##### *Карциногенеза, мутагенеза*

При плъхове и мишки, лекувани с амлодипин в диетата в продължение на 2 години в концентрации, изчислени да осигурят нива на дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg няма данни за канцерогенност. Най-високите дози, които са прилагани (за мишки и подобни за плъхове са двукратно над максималните препоръчителните клинични дози от 10 mg, изчислени въз основа на mg/m<sup>2</sup>) са близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове. Проучванията за мутагенност не показват ефекти на генно или хромозомно ниво.

\* Въз основа на тегло на пациента от 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката:*

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Кросповидон  
Повидон  
Натриев нищестен гликолат (картофен)  
Колоиден хидратиран силициев диоксид  
Магнезиев стеарат

#### *Филмово покритие:*

Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)  
Макрогол (E1521, полиетиленгликол)

NL/H/3724/001-002/В/019+20



Талк (E553b)  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172) (само за Олместа А 40 mg/5 mg филмирани таблетки)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

2 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

*Блистери*

OPA/Alu/PE+ сушител – Alu блистерна опаковка

20 mg/5 mg: видове опаковки с по 14, 14(14x1), 28, 28(28x1), 30, 30(30x1), 56, 90, 98, 98(98x1), 120 филмирани таблетки

40 mg/5 mg: видове опаковки с по 14(14x1), 28, 28(28x1), 30, 30(30x1), 56, 90, 98, 98(98x1), 120 филмирани таблетки

*Бутилки*

100 филмирани таблетки

Бутилка от HDPE с полипропиленова защитена от деца капачка и кутийка със сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олместа А 20 mg/5 mg - рег. № 20180032  
Олместа А 40 mg/5 mg - рег. № 20180033

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

Дата на първо разрешаване: 23.02.2018 г.



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

