

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмедипин 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Olmedipin 20 mg/5 mg film-coated tablets

Олмедипин 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Olmedipin 40 mg/5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20 180224/25
Разрешение №	64968-9, 22-03-2024
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олмедипин 20 mg/5 mg филмирани таблетки:

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

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка Олмедипин 20 mg/5 mg съдържа 1,0 mg (0,04 mmol) натрий.

Олмедипин 40 mg/5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка Олмедипин 40 mg/5 mg съдържа 2,0 mg (0,09 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Олмедипин 20 mg/5 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с диаметър приблизително 7,4 mm, с надпис "M" от едната страна и "OA1" от другата.

Олмедипин 40 mg/5 mg филмирани таблетки: жълти, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с диаметър приблизително 9,2 mm, с надпис "M" от едната страна и "OA2" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олмедипин е показан при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин (вж. точка 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Олмедипин е 1 таблетка дневно.



Олмедипин 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.

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

Преди да се премине към лечение с фиксирана комбинация се препоръчва постепенно 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 Олмедипин, съдържащи същата доза на отделните компоненти.

Олмедипин може да се приема с или без храна.

Пациенти в 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 (вж. 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 Олмедипин 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 бъбречно увреждане се препоръчва проследяване нивата на калия и креатинина.

Чернодробно увреждане

Олмедипин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 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, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки относно дозировката не са установени. Ето защо при тези пациенти Олмедипин трябва да се прилага с повишено внимание. Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Приложението на Олмедипин при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при приложение на Олмедипин при деца и юноши под 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 (вж. точка 4.4 и 4.6).

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

Едновременната употреба на Олмедипин 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, Олмедипин 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 Олмедипин 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 Олмедипин се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодичното проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Приложението на Олмедипин не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) (вж. точки 4.2 и 5.2). Няма опит с приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин 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 (вж. точка 5.2). Необходимо е повишено внимание, когато Олмедипин 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 (вж. 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 Олмедипин при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. 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 (вж. точка 4.5). Препоръчва се стриктно проследяване на нивата на серумния калий при пациенти, изложени на риск.

Съпътстващо 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 други ангиотензин II-рецепторни антагонисти, съпътстващото приложение на Олмедипин и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

Поради наличието на амлодипин в състава на Олмедипин, както при всички вазодилатори, 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 Олмедипин 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 (АСЕ) 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 във групата на амлодипин, отколкото в плацебо групата (вж. 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 сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

Шпру-подобна ентеропатия:

В много редки случаи се съобщава за 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 обмисли последваща консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

Етнически разлики:

Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефект на Олмедипин може да бъде в известна степен по-слаб при пациенти от афроамерикански произход в сравнение с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус при афроамериканската популация с повишено кръвно налягане.

Пациенти в старческа възраст:

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се повишава с внимание (вж. 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, пациентите, 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 (вж. 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.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с комбинацията Олмедипин:

Да се вземе под внимание при едновременно приложение

Други антихипертензивни лекарства:

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

Вероятни взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Олмедипин:

Не се препоръчва едновременно приложение



АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен:

Данни от клинични изпитвания 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 един лекарствен продукт, действащ 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 калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване на серумните нива на калий (вж. точка 4.4). В случай че в комбинация с Олмедипин се предписват лекарствени продукти, които повлияват серумните нива на калий, се препоръчва проследяване на серумните нива на калий.

Литий:

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност се съобщават в хода на съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко, с ангиотензин II антагонисти. Поради това не се препоръчва съпътстващо приложение на Олмедипин и литий (вж. точка 4.4). В случай, че едновременното приложение на Олмедипин и литий е необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

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, лекарство, което свързва 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. Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вж. 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 фармакодинамиката 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 цитохром Р450 ензими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 *in vitro* и не притежава клинично значими индукционни ефекти върху активността на цитохром Р450 при хората. Не очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболитизиращи от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.



Потенциални взаимодействия, свързани с амлодипин, влизаш в състава на Олмедипин:

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

СУРЗА4 инхибитори:

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на СУРЗА4 (протеазни инхибитори, азолни противогъбични лекарства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничното значение на тези фармакокинетични промени може да са по-изявени при пациенти в старческа възраст. Има повишен риск от хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите и коригиране на дозата при необходимост.

СУРЗА4 индуктори:

При едновременно приложение на известни индуктори на СУРЗА4, плазмената концентрация на амлодипин може да се променя. Това налага мониториране на кръвното налягане и обсъждане на възможността за промяна на дозировката както по време, така и след съпътстващо лечение, особено със силни СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

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

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална вентрикуларна фибрилация и сърдечно-съдов 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, предразположени 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 за лекарствени взаимодействия, 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 токсичният 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.

Механистичен таргет на рапамицин (mTOR) инхибитори:

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на СУРЗА4 инхибитори. Амлодипин е слаб СУРЗА4 инхибитор. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин:



В проспективно прочуване при пациенти с бъбречна трансплантация е наблюдавано средно 40% увеличение на минималните нива на циклоспорин, когато е използван едновременно с амлодипин. Едновременното приложение на Олмедипин 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 (вж. точка 4.3)

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

Олмесартан медоксомил

Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Приложението на ангиотензин II антагонисти е противопоказано втори и трети триместър на бременността (вж. 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, пациентите, 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 се 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) (вж. 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 (вж. точка 4.3 и 4.4).

Амлодипин

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 Олмедипин не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в кърмата при плъхове. Не е ясно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата при хора. Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от майчината доза, приета от новороденото, се оценява с интерквартилен интервал от 3-7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета не е известен. По време на кърмене, употребата на Олмедипин не се препоръчва и за предпочитане е друго лечение. По-добре доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено ако детето е новороденче 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 (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олмедипин 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

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 изпитвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са обобщени в таблицата по-долу, както и нежелани лекарствени реакции на отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин, въз основа на установения профил на безопасност на тези вещества.

Следващите термини се използват с цел да се класифицира честотата на поява на нежелани 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)

Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	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	



Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Безсъние			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Понижено либидо	Нечести		
	Промени в настроението (включително тревожност)			Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгезия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Повишен мускулен тонус (хипертонус)			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезии	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Замаяност в изправено положение	Нечести		
	Нарушение на съня			Нечести
	Сънливост			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидно нарушение			С неизвестна честота



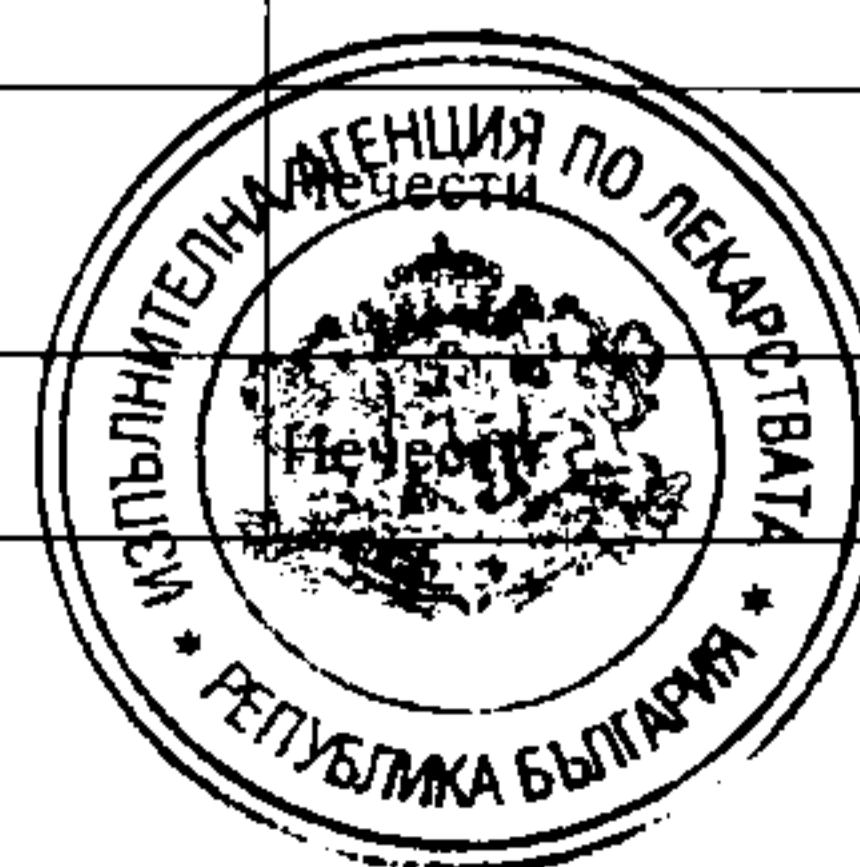
Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
Нарушения на очите	Нарушения в зрението (включително диплопия)			Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			Нечести
	Вертиго	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (включително влошаване на ангина пекторис)
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитация	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	Коремна болка		Чести	Чести
	Променена чревна функция (включително диария или запек)			
	Запек	Нечести		



Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
	Диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести	Чести
	Гастрит			Много редки
	Гастроентерит		Чести	
	Гингивална хиперплазия			Много редки
	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Много редки
	Болка в горната част на корема	Нечести		
	Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки	
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробните ензими		Чести	Много редки (често отговарящи на 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	Нечести
	Ексфолиативен дерматит			
	Хиперхидроза			



Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
	Фоточувствителност			Много редки
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Оток 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	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезена			Чести
	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
	Нарушение в уринирането			Нечести
	Никтурия			



Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекция на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция/ импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Нечести	Чести
	Болка в гърдите		Чести	Нечести
	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Умора	Чести	Чести	Чести
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Обща слабост		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Оток с тестовата консистенция	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	



Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
	Повишени нива на пикочна киселина в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на гама глутамил трансфераза	Нечести		
	Понижаване на телесното тегло			Нечести
	Повишаване на телесното 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.

Съобщават се единични случаи на рабдомиолиза във времева връзка с приема на блокери на ангиотензин II рецептор. Съобщени са единични случаи на екстрапирамидален синдром при пациенти, лекувани с амлодипин.

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 лекарства (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8

1303, гр. София

Р. България

Тел.: +359 2 8903 417

Факс: +359 2 8903 434

e-mail: bda@bda.bg

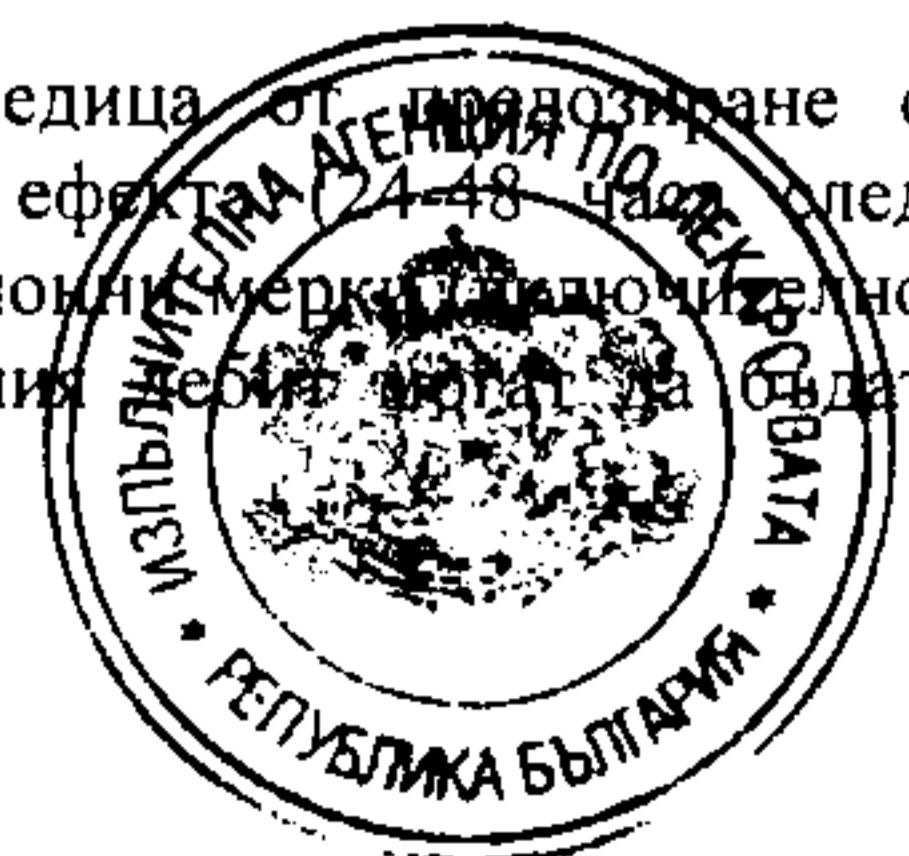
уебсайт: www.bda.bg

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 че има парасимпатикусова (вагусова) стимулация. Може да се очаква, че предозиране с амлодипин ще доведе до значима периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално дълготрайна системна хипотония достигаща и включваща 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 ритъм могат да бъдат ускоряващи фактори.



Лечение

В случай че таблетките са приети скоро, може да се обмисли извършването на стомашна промивка. При здрави лица приложението на активен въглен незабавно или до два часа след приема на амлодипин е показало, че 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. Интравенозен 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 рецепторни блокери (ARBs) и блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB02.

Механизъм на действие

Олмедипин 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 ефективност и безопасност

Олмесартан медоксомил/амлодипин

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано с факториален дизайн проучване при 1 940 пациенти (71% пациенти от кавказката раса и 29% пациенти от не кавказката раса), лечението с всяка комбинирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин 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 дозо-зависимо: -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 е понижил систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg. По сходен начин олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg е понижил 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 бил 42,5% за олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/ 5 mg и 40 mg/10 mg, съответно.

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



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

При пациенти, които са продължили 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 е оценявало прибавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане не е било достатъчно контролирано 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 бил 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.

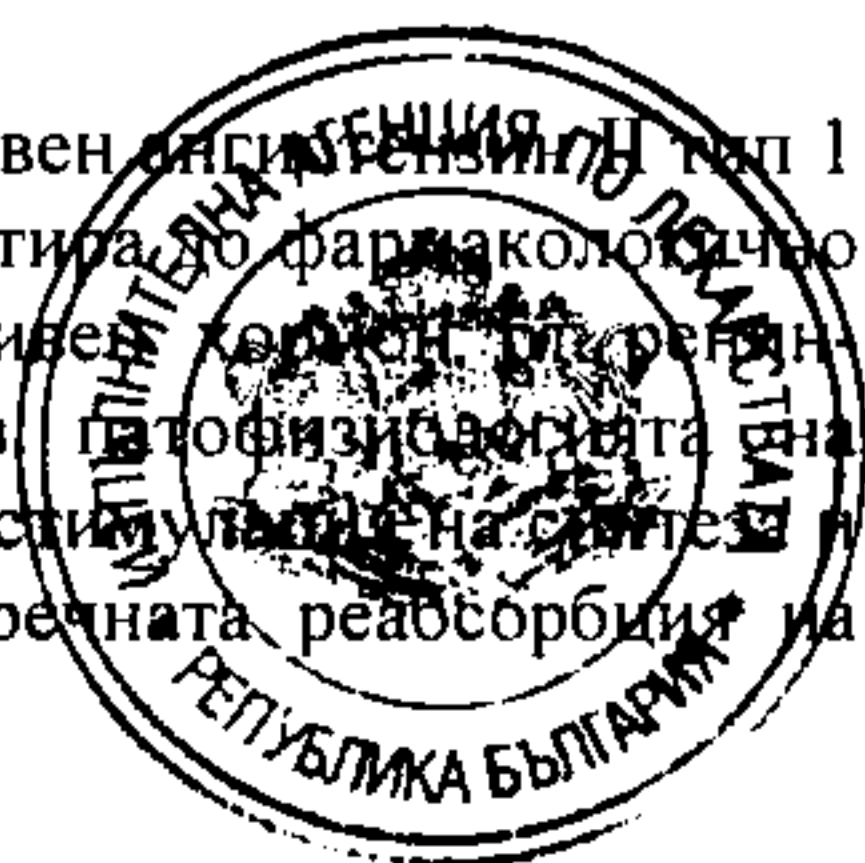
Трите проведени проучвания потвърждават, че понижаваният артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин еднократно дневно е бил поддържан през 24-часовия дозов интервал с *trough-to-peak* съотношения от 71% до 82% за систолния и диастолния отговор и с 24-часова ефективност, потвърдена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

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

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

Олмесартан медоксомил

Веществото олмесартан медоксомил в състава на Олмедипин е селективен ангиотензин II тип 1 (AT_1) рецепторен антагонист. Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активен 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 на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му към рецептора на AT₁ 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 (AT₁) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

При хипертония, олмесартан медоксомил води до дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза, 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 заболеваемостта е все още неизвестен.

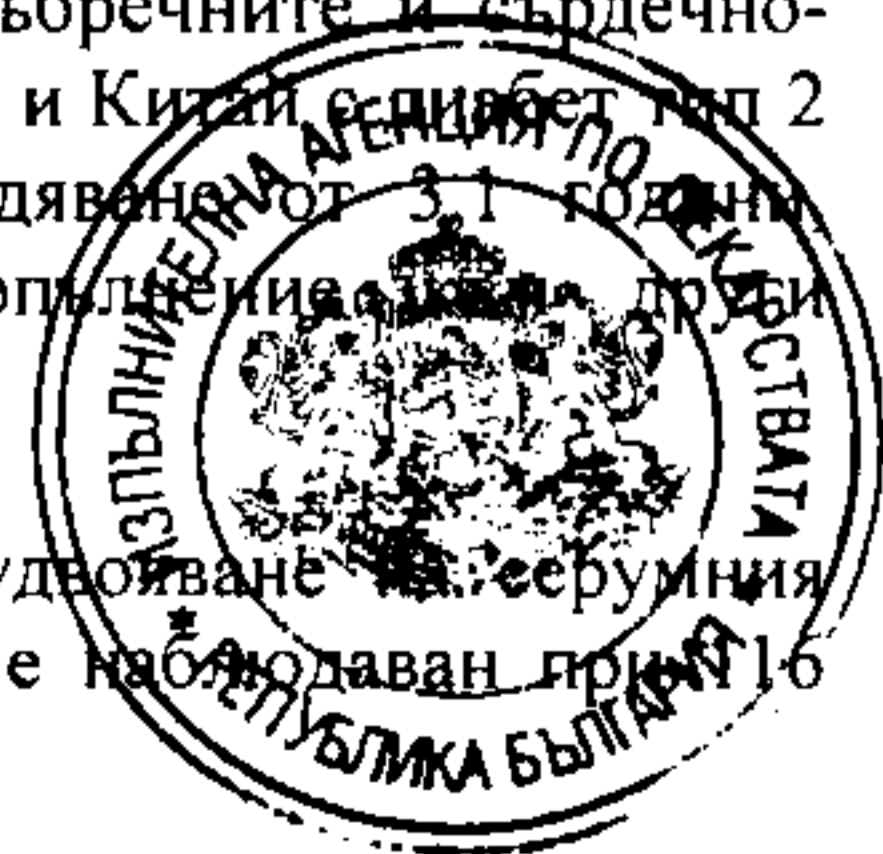
Проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, е изследвало дали лечението с олмесартан 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 ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

За първичната крайна цел проучването е показало 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 било статистически значимо. 8,2% (178 от 2 160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

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

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

Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на сыворотичния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) е наблюдаван при 16



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 сърдечно-съдова крайна цел е наблюдавана при 40 пациента, лекувани с олмесартан (14,2%) и при 53 пациента, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна цел е включвала сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациента, приемали 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

Веществото амлодипин в състава на Олмедипин е блокер 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, за тахифилаксия при продължително лечение или за рибануд хипертония след рязко преустановяване на лечението.

След приложението на терапевтични дози на пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в лежачо, 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 заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност III и IV клас по NYHA без клинични симптом или обективни данни за подлежаща исхемична болест, при постоянни дози от ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не е оказал влияние върху общата или сърдечно-съдовата смъртност. В същата популация, амлодипин се асоциира 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, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (проучване за антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за превенция на сърдечни инциденти) е проведено, за да сравни по-нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-30 mg/ден (блокер 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 били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително: предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включването) или описано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%), диабет 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 исхемична болест на сърцето или не-фатален миокарден инфаркт. Не е имало 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 крайни цели честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечно-съдова крайна цел) е била 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 не е имало 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 цели на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните), са проучвали употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 са показали значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са били 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 сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни цели) 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 било прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са били по-чести в групата на алискирен, отколкото 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

Олмесартан медоксомил/амлодипин

След перорален прием на олмесартан медоксомил/амлодипин, максимални плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно на 1,5 час и на 6 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 Олмедипин.

Олмесартан медоксомил

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 по време на абсорбцията 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 с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими различия в фармакокинетиката на олмесартан, свързани с пола, по отношение на фармакокинетиката.

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 е обичайно 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) и остатъка от установената радиоактивност се екскретира във фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 40%), така и чрез чернодробно-жлъчна екскреция (около 60%). Цялата остатъчна радиоактивност се установява като олмесартан. Не се установя друг значим метаболит. Ентеро-хепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира по жлъчен път, приложението при пациенти с обструкция на жлъчните пътища е противопоказано (вж. 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 1000 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица е довело до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти са били наблюдавани, съответно 4% и 17% намаляване на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил е бил приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.



Елиминационният полуживот на олмесартан е намалял с около 50-52% независимо дали е бил приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

Амлодипин

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* проучванията показват, че около 97,5 % от циркулиращия 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 при дозиране един път дневно. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Олмесартан медоксомил и амлодипин

Специални популации

Педиатрична популация (на възраст под 18 години):

При педиатрични пациенти липсват фармакокинетични данни.

Пациенти в 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 (вж. точка 4.2). Това може да бъде поне донякъде свързано със средно понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Препоръчваният дозов режим за пациенти в старческа възраст, обаче, е същият, въпреки че е необходимо повишено внимание, когато се повишава дозата.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно с това при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин може да се понижи, което води до увеличаване на AUC и на полуживота на елиминиране 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 (вж. 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 (вж. 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 4 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 дозирване при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е приблизително 65% по-високо от съответните здрави контроли. Средните C_{max} нива на



олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. 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% (вж. 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 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 са наблюдавани 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 са усилили нито една от съобщената преди това и съществуваща токсичност на отделните компоненти, нито са причинили нова токсичност, като не са наблюдавани токсикологично синергични ефекти.

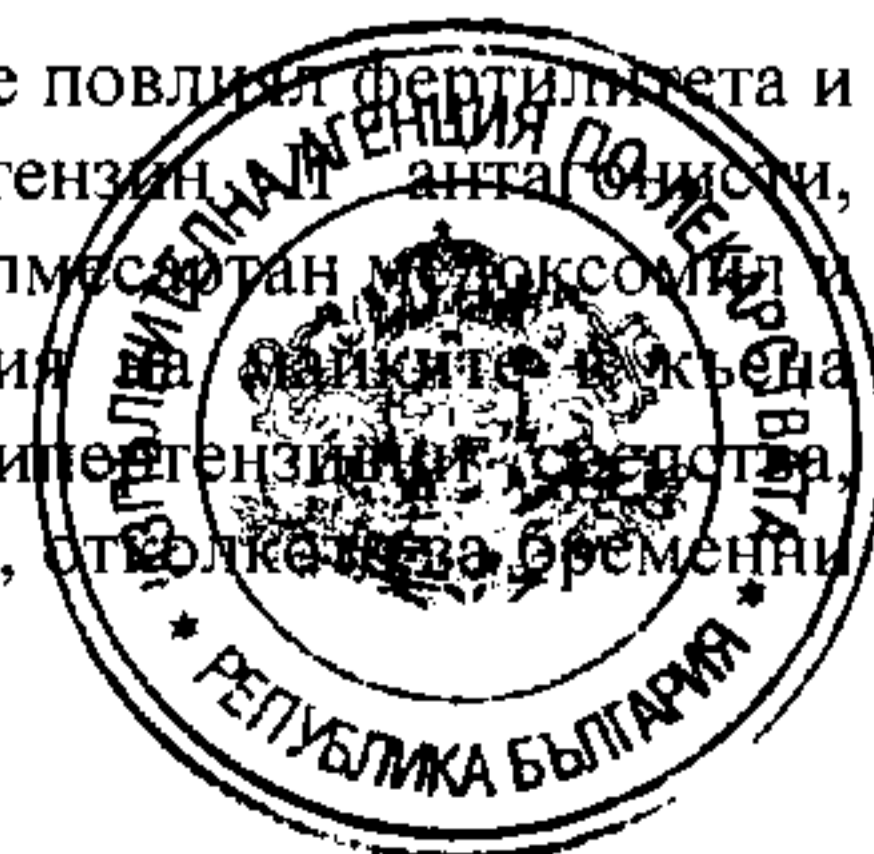
Олмесартан медоксомил

При проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил е показал сходни ефекти на другите AT₁ рецепторни антагонисти и ACE инхибитори: повишена урея (BUN) в кръвта 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, също така са настъпили 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 са наблюдавани повишена плазмена ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа на ACE инхибиторите и други AT₁ рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

Както при други AT₁ рецепторни антагонисти е било установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните накъсвания в клетъчни култури *in vitro*. Не са наблюдавани съответни ефекти в няколко *in vivo* проучвания, в които е прилаган олмесартан медоксомил в много високи перорални дози достигащи 2 000 mg/kg. Цялостните данни от разширената програма за изследване на генотоксичност предполагат, че е много малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинично приложение.

Олмесартан медоксомил не е показвал канцерогенност 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 данни за тератогенен ефект. Подобно на другите ангиотензин антагонисти, преживяемостта на поколението е било намалено след експозиция на олмесартан медоксомил и е била наблюдавана тазова дилатация на бъбреците след експозиция на олмесартан медоксомил в 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

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 на 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 при хора от 10 mg на базата на mg/m²). При друго проучване с плъхове, в което мъжките са били лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора на базата на 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 в диета 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 показали доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m², а за плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Мутагенни проучвания показват, че няма лекарствено-свързани ефекти както на генно, 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

Микрокристална целулоза
Натриев лаурилсулфат
Лимонена киселина монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Малтоза
Манитол
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

20 mg/5 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк

40 mg/5 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк



Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери
3 години

Бутилки
3 години
След отваряне да се използва до 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери със сушител
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Блистери без сушител
Да се съхранява под 30°C.

Бутилки
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки с блистери с алуминиево фолио от 14, 28, 56 и 98 филмирани таблетки на Олмедипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg филмирани таблетки.

Опаковки с блистери с алуминиево фолио (ламинирани със сушител) от 14, 28, 56 и 98 филмирани таблетки на Олмедипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg филмирани таблетки.

Опаковки с HDPE бутилки (индукционно запечатани с алуминиево фолио и контейнер със сушител) от 28, 56 и 98 филмирани таблетки на Олмедипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg филмирани таблетки.

Опаковки с HDPE бутилки (с включен сушител) от 28, 56 и 98 филмирани таблетки на Олмедипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN, Ирландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олмедипин 20 mg/5 mg – Рег. № 20180224

Олмедипин 40 mg/5 mg – Рег. № 20180225

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

Дата на първо разрешаване: 10 август 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

