

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмезид АМ 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Олмезид АМ 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Олмезид АМ 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Olmezide AM 20 mg/5 mg film-coated tablets
Olmezide AM 40 mg/5 mg film-coated tablets
Olmezide AM 40 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180126/2428
Разрешение №	BG/МММк - 61407-9
Одобрение №	18-01-2023

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка филмирана таблетка Олмезид АМ 40 mg/5 mg съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 5 mg амлодипин като амлодипинов безилат (*as amlodipine besilate*).

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Олмезид АМ 20 mg/5 mg съдържа 29,96 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка Олмезид АМ 40 mg/5 mg съдържа 66,85 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка Олмезид АМ 40 mg/10 mg съдържа 59,91 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Олмезид АМ 20 mg/5 mg: Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка.

Олмезид АМ 40 mg/5 mg: Жълтеникаво-бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка.

Олмезид АМ 40 mg/10 mg: Кафеникаво-червена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Възрастни

Препоръчаната доза Олмезид АМ е една таблетка дневно.

Олмезид АМ 20 mg /5 mg филмирани таблетки се прилага при пациенти, при които монотерапията с 20 mg олмесартан медоксомил или с 5 mg амлодипин не е довела до оптимален контрол на артериалното налягане.

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

Олмезид АМ 40 mg /10 mg филмирани таблетки може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с Олмезид АМ 40 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.

Олмезид АМ може да се приема с или без храна.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст, 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 Олмезид АМ при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

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

Чернодробно увреждане

Олмезид АМ 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 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 Олмезид АМ 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 Олмезид АМ при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността на Олмезид АМ при деца и юноши под 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (например с чаша вода).

Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време на денонощието.

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 от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежка чернодробна недостатъчност и билиарна обструкция (вж. точка 5.2);
- Едновременната употреба на Олмезид АМ 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 Олмезид АМ е противопоказан при:

- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изхода на лявата камера (напр. 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 с хиповолемия и/или дефицит на натрий вследствие на агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след прием на първата доза. Препоръчва се лечение на това състояние, преди приложението на Олмезид АМ или внимателно медицинско наблюдение при започване на лечението.

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

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречната функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или с придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи остра бъбречна недостатъчност.

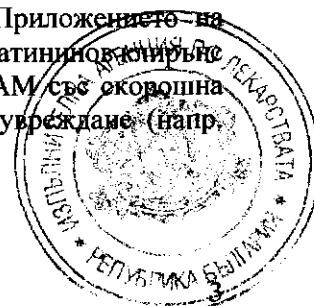
Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек приложението на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, повишава риска от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Олмезид АМ се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодичното проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Приложението на Олмезид АМ 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 Олмезид АМ със оковозна 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 (вкл. 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 Олмезид АМ 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 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 Олмезид АМ 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.

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

Литий

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, едновременното приложение на Олмезид АМ и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

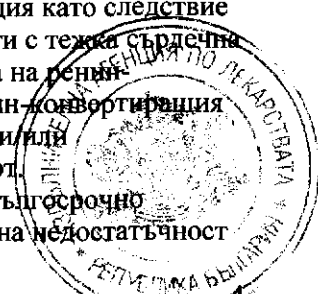
Поради наличието на амлодипин в състава на Олмезид АМ, както при всички вазодилататори, се препоръчва повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това употребата на Олмезид АМ при такива пациенти 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 олигоурия и/или прогресираща азотемия и рядко с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочно плацебо контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност



(NYHA клас III и IV), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин, отколкото в плацебо групата (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 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. Чревни биопсии на пациенти често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан, и при липса на друга очаквана етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново в случаи на потвърдена чрез биопсия Шпру-подобна ентеропатия.

Етнически различия

Както и при останалите антагонисти на ангиотензин II, ефекта на понижаване на артериалното налягане на олмесартан медоксомил е до известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания ниско-ренинов статус сред чернокожи пациенти с хипертония.

Пациенти в старческа възраст

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

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонист. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонист не е крайно необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за приложение при бременност. При установяване на бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде прекратено незабавно и при необходимост 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.

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия свързани с комбинацията с олмесартан медоксомил / амлодипин

Да се вземе под внимание при едновременно приложение

Други антихипертензивни лекарства:

Понижаващия артериалното налягане ефект на Олмесид АМ може да се усилва при съпътстващо приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти (напр. алфа-блокери, диуретици).



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

Не се препоръчва едновременно приложение.

АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен

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

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калия:

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

Литий:

Обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност се съобщават в хода на съпътстващото приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим и рядко с ангиотензин II антагонисти. Поради това не се препоръчва съпътстващото приложение на Олмезид АМ и литий (вж. точка 4.4). В случай, че едновременното приложение на Олмезид АМ и литий е необходими, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременно приложение, изискващо повишено внимание

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

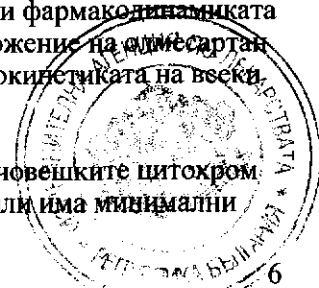
Едновременното приложение на колесевелам хидрохлорид, лекарство, което свързва жлъчните киселини, намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява елиминационния полуживот ($t_{1/2}$). Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид 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 човешките цитохром Р450 ензими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro* и не притежава или има минимални



индуциращи ефекти върху активността на цитохром P450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизирани от посочените по-горе ензими на цитохром P450.

Потенциални взаимодействия, свързани с амлодипин, влизащ в състава на Олмесид АМ

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори

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

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, получаващи кларитромицин с амлодипин. Внимателното наблюдение на пациентите се препоръчва, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

CYP3A4 индуктори

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 бионаличността може да се увеличи при някои пациенти, което ще доведе до увеличаване на ефекта за понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална вентрикуларна фибрилация и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, 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, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин

Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличаване на експозиция 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

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне интоксикация с такролимус, прилагането на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата при необходимост.

Циклоспорин



В проспективно проучване с пациенти с бъбречна трансплантация е установено средно увеличение с 40% на общите нива на циклоспорин при едновременната му употреба с амлодипин. Едновременната употреба на Олмезид АМ с циклоспорин може да доведе до повишена експозиция на циклоспорин. При комбинирано лечение е необходимо наблюдение на общото ниво на циклоспорин, както и намаляване на дозата при необходимост.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност (вж. точка 4.3)

Няма данни относно приложението на Олмезид АМ при бременни пациентки. Не са провеждани проучвания с Олмезид АМ за репродуктивна токсичност при животни.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмезид АМ)

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

Епидемиологичните данни, по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; не може обаче да се изключи слабо повишаване на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II антагонисти, сходни рискове могат да съществуват за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонист не се счита за изключително важно, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно прекратено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия.

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

В случай, че е имало експозиция към ангиотензин II антагонисти след втория триместър на бременността, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти трябва да бъдат внимателно проследявани за настъпване на хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин (активно вещество на Олмезид АМ)

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 програхирано раждане.

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

Кърмене

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмезид АМ)

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. Тъй като няма налична информация относно употребата на олмесартан по време на кърмене, олмесартан не се препоръчва и алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене е за предпочитане, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.



Амлодипин (активно вещество на Олмезид АМ)

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето, или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

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

Олмезид АМ 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 съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с олмесартан медоксомил /амлодипин са периферен оток (11,3 %), главоболие (5,3%) и замаяност (4,5%).

Нежеланите лекарствени реакции за олмесартан медоксомил/амлодипин, докладвани при клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са обобщени в таблицата по-долу, както и нежелани реакции, наблюдавани при отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин, въз основа на доказани профил на безопасност на тези вещества.

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

много чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$);

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		
		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	



	хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	обърканост			Редки
	депресия			Нечести
	безсъние			Нечести
	раздразнителност			Нечести
	Понижено либидо	Нечести		
	Промяна на настроението (включително тревожност)	в		Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгезия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Хипертония			Много редки
	хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	парестезии			Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	в	Нечести	
	изправено положение			
	Нарушение на съня			Нечести
	сънливост			чести
	синкоп	Редки		Нечести
	тремор			Нечести
Нарушения на очите	Нарушения зрението (включително диплопия)	в		Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	тинитус			Нечести
	вертиго	Нечести		
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (включително влошаване на ангина пекторис)
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Много редки
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитация	Нечести		Нечести
	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	Много редки
	диспнея	Нечести		Нечести
	фарингит		Чести	
	ринит		Чести	Нечести



Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка		Чести	Чести
	Променена чревна функция (включително диария и запек)			Нечести
	запек	Нечести		
	диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	диспепсия	Нечести	Чести	Нечести
	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
Хепато-билиарни нарушения	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки	
	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	Много редки (често последвани от холестаза)
	автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
	хепатит			Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	жълтеница			Много редки
	алопеция			Нечести
	Ангионевротичен оток		Редки	Много редки
	Алергичен дерматит		Нечести	
	Еритема мултиформе			Много редки
	екзантем		Нечести	Нечести
	Ексфолиативен дерматит			Много редки
	хиперхидроза			Нечести
	фоточувствителност			Много редки
	пруритус		Нечести	Нечести
	пурпура			Нечести
	оток на Квинке			Много редки
	промяна в цвета на кожата			нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън			много редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Много редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
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	Нечести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести		
	Костна болка		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Нарушения в уринирането			Нечести
	Никтурия			Нечести
	полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекции на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Еректилна дисфункция/импотентност	Нечести		Нечести
	гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	Нечести	Нечести	Нечести
	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		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	
	Повишени нива на пикочна киселина	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 рецепторни блокери на ангиотензин II. Съобщавани са единични случаи на екстрапирамиден 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми:

Няма опит с предозиране на Олмезид АМ. Най-вероятните ефекти на предозиране с олмесартан 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 дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение:

В случай че таблетките са приети скоро, може да се направи 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 Олмезид АМ изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулиращия обем и диурезата. За възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане би могъл да помогне вазоконстриктор при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат може да бъде от полза при преодоляване на ефекта на блокадата на калциевите канали.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II и диуретици
АТСкод: C09DB02

Механизъм на действие

Олмесид АМ е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист олмесартан медоксомил и блокер на калциевите канали, амлодипинов безилат. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, понижава артериалното налягане в по-изразена степен в сравнение с която и да е от двете съставки, използвани самостоятелно.

Клинична ефективност и безопасност:

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано с факториален дизайн проучване при 1940 пациенти (71% пациенти от кавказката раса и 29% пациенти не от кавказката раса), лечението с всяка комбинирана доза Олмесид АМ води до значимо по-голямо понижаване на диастолното артериално налягане в сравнение със съответните компоненти при монотерапия. Средното изменение на систолното/диастолното артериално налягане е 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).

Олмесид АМ 40 mg/5 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо Олмесид АМ 20 mg/5 mg. По сходен начин Олмесид АМ понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 4,7 /3,5 mmHg спрямо Олмесид АМ 40 mg/5 mg.

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

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

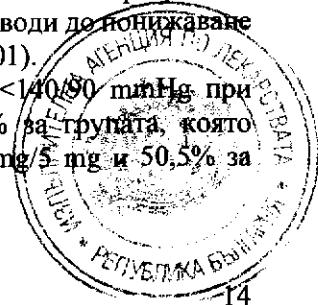
Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността на прибавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане е с недостатъчен контрол след 8-седмично лечение с 20 mg олмесартан медоксомил. При пациенти, които продължават да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -10,6/-7,8 mmHg след последващи 8 седмици. Прибавянето на 5 mg амлодипин за 8 седмици води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006).

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

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

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

Процентът на пациентите, достигащи прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg при пациенти без диабет и <130/80 mmHg при пациенти с диабет) е 29,9% за групата, която продължава да приема само 5 mg амлодипин, 53,5% за Олмесид АМ 20 mg/5 mg и 50,5% за Олмесид АМ 40 mg/5 mg.



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

Трите проведени проучвания потвърждават, че понижаващия артериалното налягане ефект на Олмесид АМ еднократно дневно се поддържа през 24-часовия дозов интервал с through-to-peak съотношения от 71% до 82% за систолия и диастолия отговор с 24-часова ефективност, потвърдена посредством амбулаторно мониториране на артериалното налягане.

Антихипертензивният ефект на Олмесид АМ е сходен независимо от възрастта и пола и е сходен при пациенти с или без диабет.

В две отворени, нерандомизирани, удължени проучвания трайната ефикасност при приложение на олмесид АМ 40 mg/5 mg се демонстрира на първата година за 49-67% от пациентите.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмесид АМ)

Веществото олмесартан медоксомил в състава на Олмесид АМ е селективен ангиотензин II тип I (AT1) рецепторен антагонист. Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и има значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Физиологичните ефекти на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и бъбречната реабсорбция на натрий.

Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект на ангиотензин II като блокира свързването му към AT1 рецептора в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT1) рецепторите от страна на олмесартан води до повишение на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

При хипертония, олмесартан медоксомил причинява дозозависимо, продължително понижаване на артериалното налягане. Няма доказателства за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при продължително приложение или „rebound“ хипертония след рязко спиране на терапията.

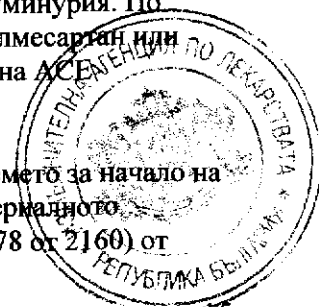
Прилагане на олмесартан медоксомил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24-часов дозов интервал. Еднократно дневно приложение води до сходно понижаване на артериалното налягане, както и двукратно дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериалното налягане се постига до 8-мата седмица от началото на терапията, въпреки че значителен понижаващ артериалното налягане ефект се наблюдава още на 2-та седмица от лечението.

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

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

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



пациентите от групата на олмесартан и 9,8 % (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

За вторичните крайни цели, сърдечно-съдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3 % при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечно-съдовата смъртност е 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 Neuropathy Trial (ORIENT), Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия, изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип 2 с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години пациентите получават или олмесартан, или плацебо, в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и АСЕ инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,4%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); p=0,791). Комбинираната вторична сърдечно-съдова крайна цел се наблюдава при 40 пациента, лекувани с олмесартан (14,2%) и при 53 пациента, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна цел включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациента, приемали олмесартан, спрямо 3 (1,1%), приемали плацебо, обща смъртност 19 (6,7%) спрямо 20 (7%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

Амлодипин (активно вещество на Олмезид АМ)

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

При пациенти с хипертония, амлодипин причинява дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония при приложение на първата доза, на тафиласия при продължително лечение или за рибанд 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 плазматок 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 симптоми или обективни данни за подлежаща исхемична болест, при постоянни дози от ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не оказва влияние върху общата или сърдечната смъртност. В същата популация, амлодипин 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 представено, за да сравни по-нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5 – 10 mg /ден (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE-инхибитор) като терапии на първи избор спрямо тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5 -25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите имат поне един допълнителен рисков фактор за коронарна 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%).

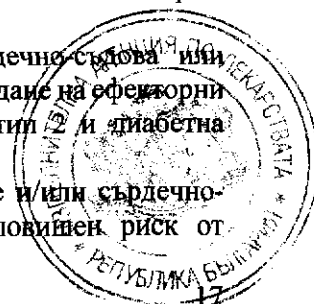
Първичната крайна цел е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Няма значими разлики в началната крайна цел между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. От вторичните цели честотата на сърдечна недостатъчност (част от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

Друга информация

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (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 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 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ 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 АСЕ 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

Олмесартан медоксомил /амлодипин

След перорален прием на Олмезид АМ, максимални плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно на 1,5 – 2 час и на 6-8 час. Скоростта и степента на абсорбция на двете активни вещества на Олмезид АМ 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 Олмезид АМ.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмезид АМ)

Абсорбция и разпределение

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

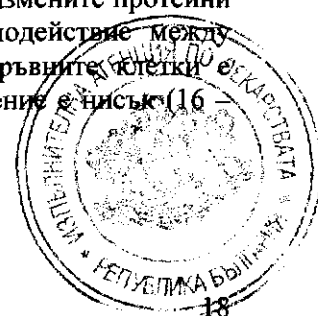
Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се постига до 2 часа след перорален прием на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават приблизително линейно с нарастващи еднократни перорални дози, достигащи до около 80 mg.

Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан, поради което олмесартан медоксомил може да се прилага с 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 се потвърждава от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан към кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е нисък (16 – 29L).

Биотрансформация и елиминиране



Общият плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След еднократна перорална доза на белязан с ¹⁴C олмесартан медоксомил, 10-16% от приложената радиоактивност е била екскретирана в урината (по-голямата част през първите 24 часа след приложението на дозата), а останалата част се екскретира във фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очиства посредством бъбречна екскреция (около 40%) и хепатобилиарна екскреция (около 60%).

Цялата остатъчна радиоактивност се установява като олмесартан. Не се установява друг значим метаболит. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира по жлъчен път, приложението при пациенти с билиарна обструкция на жлъчните пътища е противопоказано (вж. точка 4.3).

Крайният полуживот на елиминиране на олмесартан варира между 10 и 15 часа при многократен перорален прием. Равновесното състояние (steady state) се достига след първите няколко дози и последващо акумулиране не се наблюдава след 14 дневен повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 - 0,7 l/h, и не зависи от дозата.

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4% и 15% намаляване на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.

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

Амлодипин (активно вещество на Олмезид АМ)

Абсорбция и разпределение:

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

Специални популации пациенти

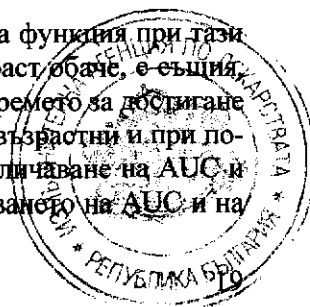
Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

При деца липсват фармакокинетични данни.

Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)

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 около 44% при още по-възрастни пациенти (>75 години) в сравнение с по-младата възрастова група (вж. точка 4.2).

Това може да бъде донякъде свързано със средно понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Препоръваният 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 едно и също при по-възрастни и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин може да се понижи в резултат на увеличаване на AUC и на полуживота на елиминиране при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на



полуживота на елиминирани 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 е повишила с 62%, 82% и 179% съответно при 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 с урината. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно 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 били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приема при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е била съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократен прием при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е била отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средната стойност на максималната концентрация (C_{max}) на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Налични са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с нарушена чернодробна функция, което води до повишаване на AUC с приблизително 40%-60% (вж. точки 4.2, 4.4).

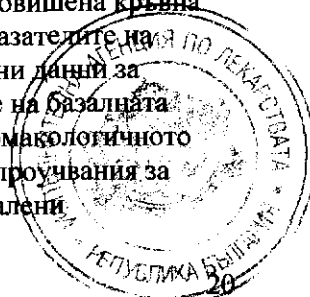
5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Олмесид АМ)

При проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил показва сходни ефекти на другите AT₁ рецепторни антагонисти и ACE инхибитори: повишена кръвна урея (BUN) и креатинин; понижаване на 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 настъпват 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 се наблюдават повишена плазмена ренинова активност и хипертрофия /хиперплазия на юкстагломерулните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа ACE инхибитори и други AT1 рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

Както и другите AT1 рецепторни антагонисти е установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните накъсвания в клетъчните култури *in vitro*. Не се наблюдават съответни ефекти в няколко *in vivo* проучвания, в които се прилага олмесартан медоксомил в много високи перорални дози достигащи 2000 mg/kg. Цялостните данни от разширената програма за изследване на генотоксични ефекти в условията на клинично приложение.

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

Амлодипин (активно вещество на Олмезид АМ)

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 доза при хора на база съотношението 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 на базата съотношението на 10 mg на базата на съотношението mg/m²). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора на базата на съотношението mg/kg, са установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Канцерогенност, мутагенност

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

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат,



Микрокристална целулоза,
Кросповидон тип А
Силициев диоксид колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Opadry ® II 32F280008 бял (хипромелоза, лактоза монохидрат, полиетилен гликол, титанов диоксид) (за 20 mg/5 mg филмирани таблетки)

Opadry ® II 32F220004 жълт (хипромелоза, лактоза монохидрат, полиетилен гликол, титанов диоксид, жълт железен оксид) (за 40 mg/5 mg филмирани таблетки)

Opadry ® II 32F250011 червен (хипромелоза, лактоза монохидрат, полиетилен гликол, титанов диоксид, червен железен оксид, черен железен оксид) (за 40 mg/10 mg филмирани таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от OPA-Alu-PVC-Al фолио.

Опаковки от 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 и 112 филмирани таблетки.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олмезид АМ 20 mg/5 mg: Регистрационен номер: 20180126

Олмезид АМ 40 mg/5 mg: Регистрационен номер: 20180127

Олмезид АМ 40 mg/10 mg: Регистрационен номер: 20180128

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

Дата на първо разрешаване: 07.06.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2022

