КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмита 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Olmita 20 mg/5 mg film-coated tablets

Олмита 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Olmita 40 mg/5 mg film-coated tablets

Олмита 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Olmita 40 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Олмита 40 mg/10 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*).

Помощно вещество с известно действие:

Олмита20 mg/5 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 4,20 mg лактоза монохидрат.

Олмита 40 mg/5 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 8,40 mg лактоза монохидрат.

Олмита 40 mg/10 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 8,40 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Олмита 20 mg/5 mg филмирани таблетки:
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове.
Размери на таблетката: диаметър: 7 mm, дебелина: 2,5 – 4,2 mm.

Олмита 40 mg/5 mg филмирани таблетки:
Бледо кафеникаво-жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно означение „5“ от едната страна на таблетката. Размери на таблетката: диаметър: 9 mm, дебелина: 3,6 – 5,3 mm.

Олмита 40 mg/10 mg филмирани таблетки:

Кафеникаво-червени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и делителна черта от едната страна на таблетката. Размери на таблетката: диаметър: 9 mm, дебелина: 3,6 – 5,3 mm.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни
Препоръчителната доза на Олмита е 1 таблетка дневно.

Олмита 20 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.

Олмита 40 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при лечение с Олмита 20 mg/5 mg.

Олмита 40 mg/10 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при лечение с Олмита 40 mg/5 mg.

Преди да се премине към лечение с комбинация с фиксирани дози, се препоръчва постепенно титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация с фиксирани дози.

За удобство, пациентите, приемащи олмесартан медоксомил и амлодипин като отделни таблетки, могат да преминат на лечение с Олмита филмирани таблетки, съдържащи същата доза на отделните компоненти.

Олмита може да се приема със или без храна.

Старческа възраст (на или над 65 години)
Обикновено не се налага коригиране на препоръчителната доза за пациенти в старческа възраст, но трябва да се подхожда с внимание при повишаване на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Ако се налага повишаване на дозата до максималната доза от 40 mg олмесартан медоксомил дневно, артериалното налягане трябва внимателно 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 при тази група пациенти. Приложението на Олмита при пациенти с тежко бъбречно увреждане (кретининов клирънс <20 ml/min) не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).
При пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване на нивата на калия и креатинина.

Чернодробно увреждане
Олмита 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 чернодробно увреждане, които вече приемат диуретици и/или други антихипертензивни лекарствени продукти, се препоръчва внимателно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, а препоръки относно дозировката не са установени. Поради това Олмита трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се повишава бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Приложението на Олмита при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Олмита при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват налични данни.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. с чаша вода). Таблетката не трябва да се сдъвква 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. точки 4.4 и 4.6).
- Тежка чернодробна недостатъчност и обструкция на жлъчните пътища (вж. точка 5.2).
- Едновременното приложение на Олмита с продукти, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Поради наличието на компонента амлодипин, Олмита е също така противопоказан при пациенти с:
  - тежка хипотония,
  - шок (включително кардиогенен шок),
  - обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза),
  - хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.

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 в резултат на агресивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Препоръчва се коригиране на това състояние преди приложението на Олмита или внимателно лекарско наблюдение в началото на лечението.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система:
При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят главно 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 остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко, с остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония:
Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек са подложени на лечение с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин- алдостероновата система.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:
Когато Олмита се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Приложението на Олмита не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2). Липсва опит от приложението на Олмита при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация или при пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане (напр. креатининов клирънс <12 ml/min).

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС):
Има данни, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това двойната блокада на РААС чрез комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако лечението с двойна блокада се счете за абсолютно необходимо, то трябва да се извършва само под надзора на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и артериалното налягане.
АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери не трябва да се прилагат едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане:
Експозицията на амлодипин и олмесартан медоксомил е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Трябва да се подхожда с внимание, когато Олмита се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да превишава 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 диапазон и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата. Приложението на Олмита при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Хиперкалиемия:
Както 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 внимателно проследяване на нивата на серумния калий при пациенти, изложени на риск.
Едновременното приложение 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 др.) трябва да се извършва с повишено внимание и при често проследяване на нивата на калия.

Литий:
Както при други ангиотензин II-рецепторни антагонисти, едновременното приложение на

Олмита и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:
Поради наличието на компонента амлодипин в състава на Олмита, както при всички вазодилататори се препоръчва особено повишено внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм:
Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това приложението на Олмита не се препоръчва при такива пациенти.

Сърдечна недостатъчност:
При предразположени индивиди 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.

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови 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 забавена реакция на свръхчувствителност. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако пациентът развие тези симптоми по време на лечението с олмесартан и при отсъствие на други очевидни етиологии, лечението с олмесартан трябва незабавно да се преустанови и не трябва да се възобновява. Ако диарията не се подобри през седмицата след спирането, трябва да се обмисли допълнително консултиране със специалист (напр. гастроентеролог).

Интестинален ангиоедем
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително олмесартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с олмесартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване3 на симптомите.

Етнически разлики:
Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефект на Олмита може да е до известна степен по-слаб при пациенти от черната раса, в сравнение с пациенти от другите раси, вероятно поради по-висока честота на нискорениновия статус при хипертониците от черната раса.

Пациенти в старческа възраст:
При пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с внимание при повишаване на дозата (вж. точка 5.2).

Бременност:
По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II-рецепторни антагонисти не се счете за абсолютно необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарствени продукти, които имат установен профил на безопасност при приложение по време на бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II-рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други:
Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, 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.

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с Олмита:

Да се вземе под внимание при едновременно приложение

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

Потенциални взаимодействия, свързани с компонента олмесартан медоксомил в Олмита:

Едновременно приложение, което не се препоръчва

АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен:
Данните от клиничните изпитвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение със самостоятелното приложение на лекарствен продукт, повлияващ 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). Ако се предписват лекарствени продукти, които повлияват нивата на калия в комбинация с Олмита, се препоръчва проследяване на серумните нива на калия.

Литий:
Обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност се съобщават в хода

на едновременното приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и рядко, с ангиотензин II антагонисти. Поради това не се препоръчва едновременно приложение на Олмита и литий (вж. точка 4.4). Ако се счете за необходимо едновременното приложение на Олмита и литий, серумните нива на лития трябва да бъдат внимателно проследявани.

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително 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. В допълнение, 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, както и адекватна хидратация на пациента.

Секвестиращият жлъчните киселини лекарствен продукт колесевелам:
Едновременното приложение на секвестиращото жлъчните киселини средство колесевелам хидрохлорид намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява времето на полуживот ($t_{1/2}$). Приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди приема на колесевелам хидрохлорид намалява ефекта на лекарственото взаимодействие. Трябва да се обмисли приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди приема на дозата колесевелам хидрохлорид (вж. точка 5.2).

Допълнителна информация

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

Олмесартан медоксомил не оказва значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин. Едновременното приложение на олмесартан медоксомил с правастатин не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на всеки от компонентите при здрави индивиди.

Олмесартан не оказва *in vitro* клинично значими инхибиторни ефекти върху ензимите 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 на системата цитохром P450 при хора и не оказва или има минимални индуциращи ефекти върху активността на системата цитохром P450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизирани от посочените по-горе ензими на системата цитохром P450.

Потенциални взаимодействия, свързани с компонента амлодипин в Олмита:

Ефекти на други лекарствени продукта върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4:
Едновременото приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични промени може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Има повишен риск от хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите и коригиране на дозата при необходимост..

Индуктори на CYP3A4:
При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се

обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).
Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи и да доведе до усилване на ефекта на понижаване на артериалното налягане.

Дантролен (инфузия):
При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременото приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечението на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Понижаващите артериалното налягане ефекти на амлодипин се наслагват към същите ефекти на другите антихипертензивни средства.

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

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

Такролимус:
Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и при необходимост, коригиране на дозата на такролимус.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори:
mTOR инхибиторите като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин:
В проспективно проучване на пациенти с бъбречна трансплантация е наблюдавано средно увеличение от 40% на минималните нива на циклоспорин, когато се използва едновременно с амлодипин. Едновременното приложение на Олмита с циклоспорин може да повиши експозицията на циклоспорин. При едновременната им употреба трябва да се мониторират нивата на циклоспорин и при необходимост да се редуцира дозата му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност (вж. точка 4.3)
Липсват данни от употребата на Олмита при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за репродуктивна токсичност с Олмита.

Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олмита)

Употребата на ангиотензин II-рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II-рецепторни антагонисти е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; слабо повишаване на риска, обаче, не може да се изключи. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II-рецепторните антагонисти, подобни рискове могат да съществуват за този клас лекарства. Пациентките, които планират забременяване, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитори не се счита от съществено значение. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II-рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II-рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на ангиотензин II-рецепторни антагонисти е настъпила от втория триместър на бременността нататък, се препоръчва преглед на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ангиотензин II-рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно проследявани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин (активна съставка на Олмита)
Данните за ограничен брой случаи на експонирана бременност не показват, че амлодипин или други калциеви рецепторни антагонисти имат вредно въздействие върху здравето на плода. Възможно е обаче да има риск от удължено раждане.

Вследствие на това, Олмита не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене
Олмесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата. Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.
Тъй като няма информация относно употребата на олмесартан и амлодипин по време на кърмене, Олмита не се препоръчва и се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено дете.

Фертилитет
При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщавани обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове се установяват неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олмита повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Понякога могат да се появят замаяност, главоболие, гадене или умора при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реагиране. Препоръчва се повишено внимание, особено при започване на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите реакции от приложението на олмесартан/амлодипин в клиничните изпитвания, проучванията за безопасност след разрешаване и спонтанните съобщения са обобщени в таблицата по- долу, както и нежеланите реакции на отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин, въз основа на установения профил на безопасност на тези вещества.

За класифициране появата на нежеланите реакции са използвани следните терминологии:
Много чести (≥1/10),
Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани 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	
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Инсомния			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Намалено либидо	Нечести		
	Промени в настроението (включително тревожност)			Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгеузия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Хипертонус			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезии	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Замаяност в изправено положение	Нечести		

	Нарушения на съня			Нечести
	Сомнолентност			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни смущения (включително диплопия)			Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			Нечести
	Вертиго	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (вкл. влошаване на ангина пекторис)
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитации	Нечести		Чести
	Тахикардия	Нечести		
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	Редки	Нечести
	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Зачервяване	Редки		Чести
	Васкулит			Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести
	Диспнея	Нечести		Чести
	Фарингит		Чести	
	Ринит		Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема		Чести	Чести
	Промени в навиците на червата (включително диария и констипация)			Чести
	Констипация	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
	Интестинален ангиоедем		Редки	

	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки	
Хепатобилиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	Много редки (най-вече в съответствие с холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Жълтеница			Много редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Нечести
	Ангионевротичен едем		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
	Едем на Quincke			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промяна в цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезените			Чести
	Артралгия			Нечести
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	Нечести
	Мускулен спазъм	Нечести	Редки	Чести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести		
	Болка в костите		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Нарушение в уринирането			Нечести
	Ноктурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна		Редки	

	недостатъчност			
	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	
	Неразположение		Нечести	Нечести
	Едем	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Оток с хлътване при натиск	Чести		
Изследвания	Повишени нива на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта		Чести	
	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.

Съобщавани са единични случаи на рабдомиолиза във времева връзка с приема на ангиотензин II-рецепторни блокери. 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.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Липсва опит от предозиране с олмесартан/амлодипин.
Най-вероятните ефекти от предозирането на олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да се появи при наличие на парасимпастикова (вагусова) стимулация.
Може да се очаква, че предозирането на амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно, с рефлекторна тахикардия. Съобщава се за изразена и потенциално продължителна системна хипотония до и включително шок с фатален изход.
Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение
Ако приемът е скорошен, може да се обмисли стомашна промивка. Доказано е, че при здрави индивиди приложението на активен въглен незабавно или до 2 часа след приема на амлодипин понижава значимо абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с Олмита, налага активна подкрепа на сърдечносъдовата система, включително внимателно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулиращия обем течности и диурезата. Приемът на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяването на съдовия тонус и артериалното налягане, при условие че няма противопоказание за неговото приложение. Интравенозно приложеният калциев глюконат може да е от полза за обръщане посоката на ефектите от блокадата на калциевите канали.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери и блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB02.

Механизъм на действие
Олмита е комбинация от ангиотензин II-рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил, и блокер на калциевите канали, амлодипинов безилат. Комбинацията на тези активни съставки има адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки отделен компонент.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията с фиксирани дози олмесартан/амлодипин
В 8-седмично, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с факториален дизайн при 1 940 пациенти (71% пациенти от кавказката раса и 29% пациенти от раса, различна от кавказката), лечението с всяка комбинирана доза на олмесартан/амлодипин води 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 дозо-зависимо: -24/-14 mmHg (комбинация 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация 40 mg/5 mg) и -30/-19 mmHg (комбинация 40 mg/10 mg).

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

Процентите на пациентите, които достигат прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за пациенти с диабет), са 42,5%, 51,0% и 49,1% за съответно, олмесартан/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg и 40 mg/10 mg.

По-голямата част от антихипертензивния ефект на олмесартан/амлодипин се достига обикновено в първите 2 седмици от лечението.

Второ двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността от добавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане е недостатъчно контролирано след 8-седмична монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил.

При пациентите, които продължават да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил, систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -10,6/-7,8 mmHg след още 8 седмици. Добавянето 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 за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за 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 добавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане не е адекватно контролирано след 8-седмична монотерапия с 5 mg амлодипин.

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

Процентите на пациентите, които достигат прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за пациенти с диабет) са 29,9% за групата, която продължава да приема само 5 mg амлодипин, 53,5% за олмесартан/амлодипин 20 mg/5 mg и 50,5% за олмесартан/амлодипин 40 mg/5 mg.

Няма налични рандомизирани данни при пациенти с неконтролирана хипертония, сравняващи приложението на комбинираната терапия с олмесартан/амлодипин в средна доза спрямо монотерапията с амлодипин или олмесартан с повишаване до най- високата доза.

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

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

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

Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олмита)
Веществото олмесартан медоксомил в състава на Олмита е селективен ангиотензин II тип 1 (АТ1) рецепторен антагонист. Олмесартан медоксомил се конвертира бързо до фармакологично активния метаболит олмесартан. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулация на синтеза и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречна реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефекти на ангиотензин II чрез блокиране на свързването му към АТ1 рецептора в тъканите, включително в съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективното антагонизиране на ангиотензин II (АТ1) рецепторите от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II, и до известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза или тахифилаксия по време на продължително лечение, или за ребаунд хипертония след рязко 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 подобно понижаване на артериалното налягане както 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 понижаващия артериалното налягане ефект се наблюдава още след 2-седмично лечение.

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

Проучването върху рандомизираното приложение на олмесартан и превенцията на микроалбуминурия при диабет (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, ROADMAP) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, албуминурия в границите на нормата и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурията. По време на проследяването със средна продължителност 3,2 години пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, с изключение на АСЕ-инхибитори или ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ).

По отношение на първичната крайна точка, проучването показва значително намаляване на риска във времето до началото на микроалбуминурията в полза на олмесартан. След коригиране за разлики в артериалното налягане, това намаляване на риска вече не е статистически значимо. 8,2% (178 от 2 160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в групата на плацебо развиват микроалбуминурия.

По отношение на вторичните крайни точки, сърдечносъдови събития настъпват при 96 пациенти (4,3%) на олмесартан и при 94 пациенти (4,2%) на плацебо. Честотата на сърдечносъдовата смъртност е по-висока при олмесартан в сравнение с лечението с плацебо (15 пациенти (0,7%) спрямо 3 пациенти (0,1%)), въпреки подобните честоти за нефатален инсулт

(14 пациенти (0,6%) спрямо 8 пациенти (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8%) спрямо 26 пациенти (1,2%)) и не-сърдечносъдова смъртност (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено повишена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което се дължи главно на по-големия брой фатални сърдечносъдови събития.

Изпитването върху намаляването на честотата на бъбречно заболяване в краен стадий при диабетна нефропатия с олмесартан (The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial, ORIENT) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдови резултати при 577 рандомизирани японски и китайски пациенти с диабет тип 2 с проявена нефропатия. По време на проследяването със средна продължителност 3,1 години пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, включително АСЕ-инхибитори.

Първичната съставна крайна точка (време до първото събитие на удвояване на серумния креатинин, бъбречно заболяване в краен стадий, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) и 129 пациенти вгрупата на плацебо (45,4%) (отношение на риска HR 0,97 (95% ДИ 0,75 до 1,24), p=0,791). Съставната вторична сърдечносъдова крайна точка се наблюдава при 40 лекувани с олмесартан пациенти (14,2%) и 53 лекувани с плацебо пациенти (18,7%). Тази съставна сърдечносъдова крайна точка включва съответно сърдечносъдова смърт при 10 (3,5%) пациенти, получаващи олмесартан спрямо 3 (1,1%), получаващи плацебо, обща смъртност при 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), нефатален инсулт при 8 (3,9%) и нефатален инфаркт на миокарда при 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%).

Амлодипин (активна съставка на Олмита)
Веществото амлодипин в състава на Олмита е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони през волтаж-зависимите тип L канали в сърцето и гладките мускули. Експерименталните данни посочват, че амлодипин се свързва както с дихидропиридиновнте, така и с недихидропиридиновите свързващи участъци. 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 периферното съпротивление и следователно, на артериалното налягане.

При пациенти с хипертония амлодипин причинява дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза, тахифилаксия по време на продължително лечение или за ребаунд хипертония след рязко преустановяване на лечението.

След приложението на терапевтични дози на пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в лежащо, седящо и изправено положение. Хроничното приложение на амлодипин не се свързва със значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин понижават съпротивлението на бъбречните съдове 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 чрез поносимостта на физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните признаци и симптоми.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено да оцени пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и АСЕ-инхибитори,

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

Проучване върху лечение за превенция на сърдечни инциденти (ALLHAT)
Проведено е рандомизирано, двойносляпо проучване за заболеваемостта-смъртността, наречено Изпитване за антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за превенция на сърдечни инциденти (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), за да сравни по-нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокер на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като терапии от първа линия спрямо тази с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или повече са рандомизирани и проследявани средно за 4,9 години. Пациентите имат поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително: предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включването) или документирано друго атеросклеротично сърдечносъдово 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 точка е комбинация от фатална коронарна болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Не е установена значима разлика в първичната крайна точка между терапията, базирана на амлодипин и тази на хлорталидон: относителен риск RR 0,98 95% ДИ (0,90-1,07) p=0,65. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент от съставната комбинирана сърдечносъдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с тази на хлорталидон (10,2% спрямо7,7%, относителен риск RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] p<0,001). Въпреки това, не е установена значима разлика в общата смъртност между терапията, базирана на амлодипин и тази на хлорталидон (RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0,20).

Друга информация:
Две големи рандомизирани контролирани изпитвания – Текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, ONTARGET) и Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, VA NEPHRON-D) – изследват употребата на комбинацията от АСЕ-инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружен с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид подобните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Изпитването с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, ALTITUDE) 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинацията с фиксирани дози олмесартан/амлодипин

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

Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олмита)

Абсорбция и разпределение
Олмесартан медоксомил е предлекарство. Той се конвертира бързо до фармакологично активния 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 около 2 часа след перорален прием на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват приблизително линеарно при повишаващи се еднократни перорални дози до около 80 mg.

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

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

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%), но потенциалът за клинично значими взаимодействия, свързани с изместване за свързващите участъци с протеините 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. Средният обем на разпределение след интравенозно дозиране е нисък (16 – 29 l).

Биотрансформация и елиминиране

Общият плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След единична перорална доза на белязан с 14C олмесартан медоксомил, 10%-16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението на дозата), а остатъкът от възстановената радиоактивност се екскретира във фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да се изчисли, че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 40%), така и чрез чернодробно-жлъчна екскреция (около 60%). Цялата възстановена радиоактивност се идентифицира като свързана с олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентеро-хепаталното рециклиране на олмесартан е минимално. 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 елиминационен полуживот на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Стационарното 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
Секвестиращият жлъчните киселини лекарствен продукт колесевелам:
Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави индивиди води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти, съответно 4% и 15% намаляване на C_{max} и AUC, се наблюдават, когато олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди приема на колсевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан се намалява с 50 - 52%, независимо от това дали се прилага едновременно или 4 часа преди приема на колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

Амлодипин (активна съставка на Олмита)

Абсорбция и разпределение:
След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема. Изчислено е, че абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини.

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

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

Олмесартан медоксомил и амлодипин (активни съставки на Олмита)

Специални популации

Педиатрична популация (възраст под 18 години):
Няма налични фармакокинетични данни при педиатрични пациенти.

Старческа възраст (на и над 65 години):
При пациенти с хипертония AUC на олмесартан в стационарното състояние се повишава с около 35% при пациентите в старческа възраст (65-75 години) и с 44% при много възрастните пациенти (≥75 години), в сравнение с по-младата възрастова група (вж. точка 4.2). Това може да е поне донякъде свързано със средното намаляване на бъбречната функция при тази група

пациенти. Препоръчителният дозов режим за пациенти в старческа възраст, обаче, е същият, въпреки че трябва да се подхожда с повишено внимание при повишаване на дозата.

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и при по-млади индивиди. Клирънсът на амлодипин проявява тенденция към понижаване с последващо увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот при индивиди в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на елиминационния полуживот при пациентите със застойна сърдечна недостатъчност е в съответствие с очакваното за възрастовата група в това проучване (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане:
При пациенти с бъбречно увреждане AUC на олмесартан в стационарното състояние се увеличава с 62%, 82% и 179% съответно при пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здравите 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 бъбречното увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в нормалната доза. Амлодипин не се диализира.

Чернодробно увреждане:
След еднократно перорално приложение, стойностите на AUC на олмесартан са 6% и 65% по-високи, съответно при пациенти с леко и умерено нарушена чернодробна функция, в сравнение със съответстващите им здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан 2 часа след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е, съответно, 0,26%, 0,34% и 0,41%. След повтарящо се дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната стойност на AUC на олмесартан е отново приблизително 65% по-висока, отколкото при съответстващите здрави контроли. Средните стойности на C_{max} на олмесартан са подобни при пациентите с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Има много ограничени данни от приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция клирънсът на амлодипин е намален, а полуживотът – удължен, водейки до увеличаване на AUC с около 40-60% (вж. точки 4.2 и 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 с повтарящи се дози на перорално прилаганата комбинация олмесартан медоксомил/амлодипин при плъхове се наблюдават следните изменения: понижаване на показателите, свързани с червените кръвни клетки и промени в бъбреците, като и двете може да са причинени от компонента олмесартан медоксомил; изменения в червата (дилатация на лумена и дифузно уплътняване на мукозата на илеума и колона), надбъбречните жлези (хипертрофия на гломерулните кортикални клетки и вакуолизация на фасцикуларните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите в млечните жлези, които може да са причинени от компонента амлодипин. Тези изменения нито усилват предшестващо съобщената и съществуваща токсичност на отделните компоненти, нито причиняват нова токсичност, и не се наблюдават токсикологично синергични ефекти.

Олмесартан медоксомил (активна съставка на Олмита)

В проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил показва подобни ефекти с другите АТ1-рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори: повишена кръвна урея (BUN) и креатинин; намаляване на теглото на сърцето; понижаване на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, разширение на тубулите). Тези нежелани ефекти, причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил се появяват и в предклиничните проучвания за други АТ1-рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори и могат да бъдат намалени чрез едновременно перорално приложение на натриев хлорид. И при двата вида се наблюдават повишена плазмена активност на ренина и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломерулните клеки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа на АСЕ-инхибиторите и други АТ1-рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

Както при други АТ1-рецепторни антагонисти, е установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните накъсвания в клетъчни култури *in vitro*. Не са наблюдавани съответстващи ефекти в няколко *in vivo* проучвания, прилагащи олмесартан медоксомил в много високи перорални дози до 2 000 mg/kg. Обобщените данни от разширена програма за изследване на генотоксичността предполагат, че е много малко вероятно олмесартан да оказва 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 проучвания за репродуктивността 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 (активна съставка на Олмита)

Репродуктивна токсичност:
Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

Нарушения на фертилитета:
Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки в продължение на 64 дни и женски в продължение на 14 дни преди чифтосването) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m^2). В друго проучване при плъхове, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижени плътност на спермата и брой на зрелите сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза:
Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата, в концентрации, изчислени да осигурят дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки – близка до, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m^2) е близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Целулоза, микрокристална силицифицирана
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат (Е470b)

Филмово покритие на 20 mg/5 mg филмирани таблетки:
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3350
Талк

Филмово покритие на 40 mg/5 mg филмирани таблетки:
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид, жълт (Е172)

Филмово покритие на 40 mg/10 mg филмирани таблетки:
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид, жълт (Е172)
Железен оксид, червен (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/алуминиев/PVC//алуминиев): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки, в кутия.
Блистер с отбелязани дни от седмицата (OPA/алуминиев/PVC//алуминиев): 14, 28, 56, и 98

филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олмита 20 mg/5 mg -Рег. № 20170328
Олмита 40 mg/5 mg -Рег. № 20170329
Олмита 40 mg/10 mg -Рег. № 20170330

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

Дата на първо разрешаване: 30.10.2017
Дата на последно подновяване: 13.02.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23 Май 2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.