

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амолкон 40 mg/5 mg филмирани таблетки  
Amolcon 40 mg/5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Амолкон съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 5 mg амлодипин (като амлодипин бeзилат) (*amlodipine as amlodipine besilate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка  
Жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато изображение „1“ от едната страна и гладки от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.  
Амолкон е показан при възрастни пациенти, чието кръвно 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 Амолкон е 1 таблетка дневно.  
Амолкон 40 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от Олмесартан медоксомил/Амлодипин 20 mg/5 mg.  
Преди да се премине към лечение с фиксирана комбинация, се препоръчва стъпаловидно титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.  
За удобство, пациентите, получаващи олмесартан медоксомил и амлодипин като отделни таблетки, могат да преминат на лечение с таблетки Амолкон, съдържащи същата доза на отделните компоненти.

Амолкон може да се приема със или без храна.

##### *Пациенти в старческа възраст (на/над 65 години)*

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

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ръв. №	20200012
Разрешение №	28-08-2024
BG/MA/MP -	66409
Одобрение №	/



Ако е необходимо повишаване на дозата до максималната доза 40 mg олмесартан медоксомил дневно, кръвното 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 веднъж дневно, поради ограничен опит с по-високи дози в тази група пациенти. Приложението на Амолкон при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) не се препоръчва (вж. точки 4.4, 5.2).

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

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

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Ето защо при тези пациенти Амолкон трябва да се прилага с повишено внимание. Фармакокинетиката на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не е проучена. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Приложението на Амолкон при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Амолкон при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Липсват данни.

#### Начин на приложение

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

### **4.3 Противопоказания**

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

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

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

Едновременната употреба на Амолкон с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).



Поради наличието на амлодипин в състава си, Амолкон също така е противопоказан при пациенти с:

- 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, които имат хиповолемия и/или дефицит на натрий в резултат на агресивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Препоръчва се овладяване на това състояние преди приложението на Амолкон, или внимателно медицинско наблюдение в началото на лечението.

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

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

##### Реноваскуларна хипертония

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

##### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Амолкон се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Приложението на Амолкон не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) (вж. точки 4.2, 5.2). Няма опит с приложението на Амолкон при пациенти със скоронна бъбречна трансплантация или при пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс <12 ml/min).

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

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

ACE 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 Амолкон се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (вж. точка 4.2). При пациенти с нарушена чернодробна функция, приложението на амлодипин трябва да се започне с по-ниската доза от дозовия интервал и трябва да се прилага с внимание при началното лечение и при повишаване на дозата. Приложението на Амолкон 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.

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

### Литий

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

### Стеноза на аортата или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм като цяло няма да отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат посредством инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това при тези пациенти приложението на Амолкон не се препоръчва.

### Сърдечна недостатъчност

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

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочно, плацебо контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин, отколкото в плацебо групата (вж. точка 5.1). Блокерите на калциеви 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.

### Подобна на спру ентеропатия

В много редки случаи се съобщава тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението.



вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново. Ако диарията не се подобри в течение на една седмица след прекратяването на приема, трябва да се предвиди последваща консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

#### Расови особености

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

#### Пациенти в старческа възраст

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

#### Бременност

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

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

#### Потенциални взаимодействия, свързани с комбинацията Амолкон

*Да се вземат под внимание при съпътстващо приложение*

#### Други антихипертензивни лекарства

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

#### Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил

*Не се препоръчва съпътстващо приложение*

#### АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен

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



#### *Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий*

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

#### *Литий*

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

#### *Съпътстващо приложение, изискващо повишено внимание*

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

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

##### *Колесевелам, секвестрант на жлъчните киселини*

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

#### *Допълнителна информация*

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

Олмесартан медоксомил няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин. Съпътстващото 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 1А1/2, 2А6, 2С8/9, 2С19, 2D6, 2E1 и 3А4 *in vitro* и не притежава или има минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром Р450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболитирани от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.



## Потенциални взаимодействия, свързани с амлодипин

### ***Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин***

#### ***CYP3A4 инхибитори***

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

#### ***CYP3A4 индуктори***

При съпътстващото приложение на известни CYP3A4 индуктори, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това, трябва да се следи артериалното налягане и да се има предвид регулирането на дозата, както по време на, така и след съпътстващо лечение, особено при силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейнфрут или сок от грейнфрут 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 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 или варфарин.

#### ***Симвастатин***

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

#### ***Такролимус***

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

#### ***Циклоспорин***

В проспективно проучване на бъбречно трансплантирани пациенти е наблюдавано средно 40% увеличение на минималните нива на циклоспорин, когато е използван заедно с амлодипин. Съпътстващото приложение на Амолкон с циклоспорин може да повиши експозицията





циклоспорин. При съпътстващата им употреба трябва да се мониторира нивата на циклоспорин и при необходимост да се редуцира дозата му.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност (вж. точка 4.3)

Няма данни относно употребата на олмесартан медоксомил/амлодиин при бременни жени. Не са провеждани проучвания с олмесартан медоксомил/амлодиин за репродуктивна токсичност при животни.

##### *Олмесартан медоксомил*

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

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

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

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа, в случай че ангиотензин II антагонисти са прилагани през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### *Амлодиин*

Данните от ограничен брой експонирани бременности не показват, че амлодиин или други антагонисти на калциевите рецептори имат увреждащ ефект върху фетуса. Въпреки това може да има риск от протрахиране на раждането.

Следователно Амолкон не се препоръчва по време на 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 пилхове с лактация. Не е ясно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата при хора.

Амлодиин се екскретира в кърмата. Частта на майчината доза, пристига от новородените, оценява с интерквартилен интервал от 3-7%, с максимум от 15%. Ефектът на амлодиин върху кърмачета не е известен.



Амолкон не се препоръчва по време на кърмене. За предпочитане са алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

#### 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**

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

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Олмесартан медоксомил/амлодипин

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

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

Използвана е следната конвенция за класифициране появата на нежелани лекарствени реакции:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

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

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

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи 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			
	Хиперурикемия			



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/Амлодиин	Олмесартан	Амлодиин
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Инсомния			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Намалено либидо	Нечести		
	Промени в настроението (включително възбудимост)			Нечести
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Чести	Чести	Чести
	Дисгеузия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Хипертония			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезия	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Постурален световъртеж	Нечести		
	Нарушение на съня			Нечести
	Сомнолентност			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота
Нарушения на окото	Зрителни нарушения (вкл. диплопия)			Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			Нечести
	Вертиго	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (вкл. влошаване на ангина пекторис)
	Аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитации	Нечести		
	Тахикардия	Нечести		
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	Редки	Нечести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартап/Амлодинин	Олмесартап	Амлодинин
Системо-органен клас по MedDRA	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Зачервяване	Редки		Чести
	Васкулит			Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести
	Диспнея	Нечести		Чести
	Фарингит		Чести	
	Ринит		Чести	Нечести
Гастроинтестинални нарушения	Коремна болка		Чести	Чести
	Нарушения в дефекацията (вкл. диария и констипация)			Чести
	Констипация	Нечести		
	Диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести	Чести
	Гастрит			Много редки
	Гастроентерит		Чести	
	Хиперплазия на венците			Много редки
	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Много редки
	Болка в горната част на корема	Нечести		
	Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
	Подобна на спру ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки	
Хепатобиллиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	Много редки (основно свързани с холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Жълтеница			Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Нечести
	Ангионевротичен едем		Редки	Много редки
	Алергичен дерматит		Нечести	
	Еритема мултиформе			Много редки
	Екзантем		Нечести	Нечести
	Екфолиативен дерматит			Много редки
	Хиперхидроза			Нечести
	Фоточувствителност			Много редки



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартап/Амлодиин	Олмесартап	Амлодиин
Системо-органен клас по MedDRA	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Едем на Квинке			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промяна в цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън			Много редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезените		
Артралгия				Нечести
Артрит			Чести	
Болка в гърба		Нечести	Чести	Нечести
Мускулен спазъм		Нечести	Редки	Чести
Миалгия			Нечести	Нечести
Болка в крайниците		Нечести		
Костна болка			Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Нарушения в уринирането			Нечести
	Ноктурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекции на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Еректилна дисфункция/импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летения	Нечести	Нечести	Чести
	Болка в гърдите		Чести	Нечести
	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Отпадналост	Чести	Чести	Чести
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Чести	
	Общо неразположение		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Хлътващ оток	Чести		
Изследвания	Повишени стойности на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишени стойности на креатинин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта		Чести	
	Повишени нива на пикочна киселина	Нечести		
	Повишени нива на гама-глутамил трансфераза	Нечести		
	Понижаване на телесното тегло			Нечести
	Повишаване на телесното тегло			Нечести

Съобщават се единични случаи на рабдомиолиза във временна 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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

Няма опит с предозиране с олмесартан медоксомил/амлодипин. Най-вероятните ефекти на предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да настъпи в случай, че има парасимпатиковска (вагусова) стимулация. Може да се очаква, че предозирането с амлодипин ще доведе до значима периферна вазодилатация с изразена хипотония и рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално продължителна системна хипотония, достигаща до и включваща шок с фатален изход.



## Лечение

В случай че таблетките са приети скоро, може да се направи стомашна промивка. При здрави лица е доказано, че приложението на активен въглен незабавно или до 2 часа след приема на амлодипин значително понижава абсорбцията на амлодипин.

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Олмесартан медоксомил/амлодипин*

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с факториален дизайн при 1 940 пациенти (71% пациенти от кавказката раса и 29% пациенти, не принадлежащи към кавказката раса), лечението с всяка комбинирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин е довело до значимо по-голямо понижаване на диастолното и систолното артериално налягане в сравнение със съответните компоненти при монотерапия. Средното изменение на систолното/диастолното артериално налягане е било дозо-зависимо: -24/-14 mmHg (комбинация 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация 40 mg/5 mg) и -30/-19 mmHg (комбинация 40 mg/10 mg).

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

Процентът на пациентите, достигнали 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% съответно за олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg и 40 mg/10 mg. По-голямата част от антихипертензивния ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин като цяло е достигнат в първите 2 седмици от лечението.



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

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

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

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

При пациенти, които са продължили да приемат само 5 mg амлодипин, систолното/диастолното артериално налягане се е понижило с -9,9/-5,7 mmHg през следващите 8 седмици. Прибавянето на 20 mg олмесартан медоксомил е довело до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -15,3/-9,3 mmHg и прибавянето на 40 mg олмесартан медоксомил е довело до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,7/-9,5 mmHg ( $p<0.0001$ ).

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

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

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

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

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

#### *Олмесартан медоксомил*

Олмесартан медоксомил е селективен ангиотензин II тип 1 (AT1) рецепторен антагонист. Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активния метаболит олмесартан. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулация на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и на бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му към рецептора на включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антихипертензивен ефект на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II.





на рецепторите на ангиотензин II (AT1) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

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

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

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

Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболеваемостта 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, нормоалбуминурия 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 са получавали олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

За първичната крайна точка, 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 2 160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

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

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

Първичната комбинирана крайна точка (време до първия случай на удвояване на сыворотичен креатинин, краен стадий на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава в групата на олмесартан (41,1%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (41,1%).



(95% CI 0,75 до 1,24);  $p=0,791$ ). Комбинираната вторична сърдечно-съдова крайна точка се наблюдава при 40 пациенти, лекувани с олмесартан (14,2%) и при 53 пациенти, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна точка включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациенти, приемали олмесартан, спрямо 3 (1,1%), приемали плацебо, обща смъртност 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

### *Амлодипин*

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

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

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

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

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

При проследяващо дългосрочно, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечно-съдова недостатъчност III и IV клас по NYHA без клинични симптоми или обективни данни за наличие на 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 свързва 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 на лечение за превенция на сърдечни инциденти (ALLHAT)  
Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост – смъртност на дългосрочно и липидопонижаващо лечение за превенция на сърдечни инциденти (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) е проведено с цел сравнение на новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциевите



лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като терапия на първи избор спрямо тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен 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 точка е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Няма значими разлики в началната крайна точка между терапията с амлодиин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. От вторичните крайни точки честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечно-съдова крайна цел) е значително по-висока в групата на амлодиин 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 амлодиин 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 рамипирил) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ 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 монотерапия. 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 (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни 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 на плацебо, и нежеланите реакции и сериозните нежелани реакции, представляващи интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Олмесартан медоксомил/амлодипин*

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

### *Олмесартан медоксомил*

#### Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

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

#### Биотрансформация и елиминиране

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

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално приложение. Стационарно състояние се достига след първото приложение на дози и не се наблюдава последващо акумулиране след 14-дневен повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5-0,7 l/час и не зависи от дозата.



## Лекарствени взаимодействия

### **Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини**

Съпътстващото приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 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**

#### 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 2 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от едновременния прием с храна.

#### Биотрансформация и елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот е около 35-50 часа, съответстващ на прилагане веднъж дневно. 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**

#### Специални популации

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

Няма фармакокинетични данни при деца.

##### *Старческа възраст (на/над 65-годишна възраст)*

При пациенти с хипертония, AUC на олмесартан в стационарно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с 44% при много възрастни пациенти ( $\geq 75$ -годишна възраст) в сравнение с по-младата възрастова група (вж. точка 4.2). Това може да бъде поне до някъде свързано със средното понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Въпреки това, препоръчителната схема на прилагане за пациенти в старческа възраст е същата, въпреки че при повишаване на дозата е необходимо повишено внимание. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е едно и също при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към понижаване, което води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на полуживота на елиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са очаквани за възрастовата група в това проучване (вж. точка 4.4).

##### *Бъбречно увреждане*

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

Амлодипин се метаболизира екстензивно до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено с урината. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не се 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 6% и 65% по-високи, съответно при пациенти с леко и умерено увредена чернодробна функция, в сравнение със съответстващите им здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан 2 часа след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане, е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е приблизително 65% по-висока от съответните здрави контроли. Средните  $C_{max}$  нива на олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4).

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

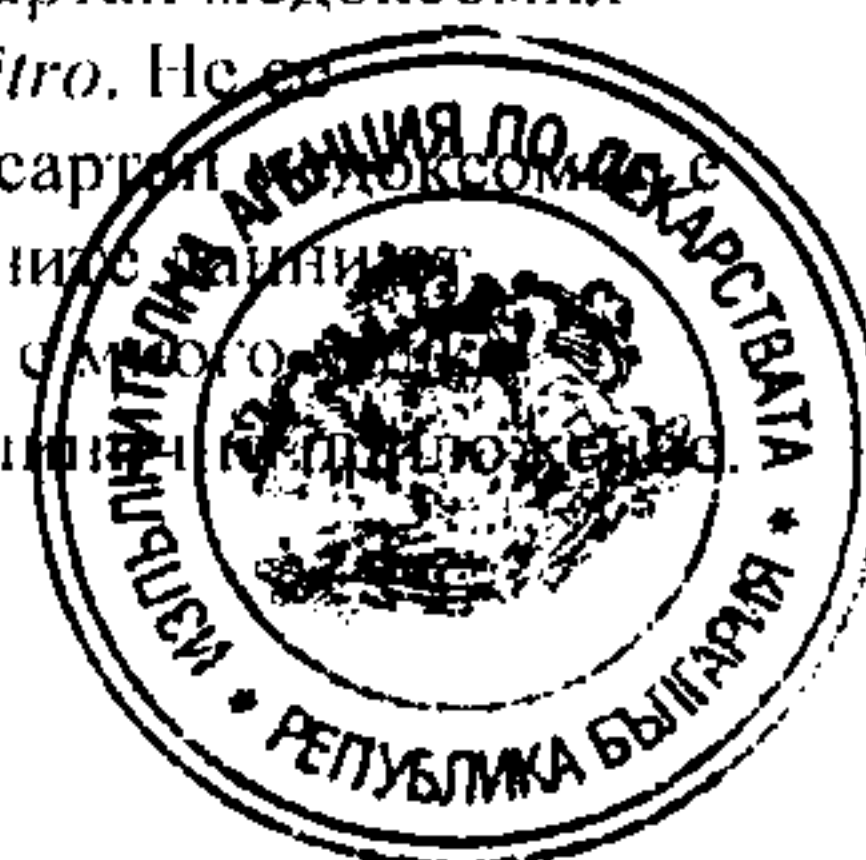
Въз основа на неклиничния профил на токсичност на всяка от съставките, не се очаква усилване на токсичността за комбинацията, тъй като всяко от веществата има различни прицелни органи, т.е. бъбреците за олмесартан медоксомил и сърцето за амлодипин.

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

### ***Олмесартан медоксомил***

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

Установено е, че подобно на другите АТТ рецепторни антагонисти, олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните пакъвания в клетъчни култури *in vitro*. Не са наблюдавани съответни ефекти в няколко *in vitro* проучвания, в които олмесартан медоксомил е прилаган в много високи перорални дози, достигащи 2 000 mg/kg. Цялостните данни от разширената програма за изследване на генотоксичността предполагат, че вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинично приложение.



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

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

## **Амлодипин**

### 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 mg/kg.

### Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/дневно (8 пъти\* максималната препоръчителна доза от 10 mg при хора, на базата на съотношението mg/m<sup>2</sup>). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора, на базата на съотношението mg/kg, са установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

### Канцерогенност, мутагенност

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

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

\*На базата на тегло на пациент 50 kg.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат

#### Обвивка на таблетката:

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран  
Макрогол 3350  
Талк



Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от алуминиево фолио (Al/Al).  
Опаковки по: 28 и 30 филмирани таблетки в картонени кутии.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМАКОНС АД  
бул. „Пейо К. Яворов“ № 44, ет. I  
София 1164  
България

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

Reg. № 20200012

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

Дата на първо разрешаване: 27.01.2020 г.  
Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2024

