

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмезид 20 mg филмирани таблетки
Олмезид 40 mg филмирани таблетки

Olmezide 20 mg film-coated tablets
Olmezide 40 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180313114
Разрешение №	BG/ММ/МБ-45886-2
Одобрение №	10-06-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олмезид 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).

Олмезид 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Олмезид 20 mg съдържа 70,50 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка Олмезид 40 mg съдържа 141,00 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Олмезид 20 mg: Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 9 mm и дебелина 4,4 mm.

Олмезид 40 mg: Бяла, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с дължина 16 mm, ширина 7 mm и дебелина 5,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната начална доза олмесартан медоксомил е една таблетка 10 mg дневно. При пациенти, за които тази доза не е достатъчна за постигане на контрол на артериалното налягане, дозата може да се увеличи до 20 mg олмесартан медоксомил един път дневно като оптимална доза. Ако е необходимо допълнително понижение на артериалното налягане, дозата може да се увеличи до 40 mg олмесартан медоксомил дневно и може да се добави терапия с хидрохлоротиазид.

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил се проявява след около две седмици от началото на лечението, а максималният ефект се постига след около 8 седмици от започването на терапията. Това трябва да се има предвид при решение за промяна в дозировката за лечение на пациента.



Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (виж по-долу за препоръки при пациенти с бъбречна недостатъчност). Ако е необходимо повишение на дозата до максималната доза от 40 mg, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатинов клирънс 20-60 ml/min) максималната доза е 20 mg олмесартан веднъж дневно, поради ограничен опит с по-високи дози при тези пациенти. Не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) поради ограничен опит при тези пациенти (виж точка 4.4, 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно на ден и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg еднократно на ден. При пациенти с чернодробно увреждане, които вече са на лечение с диуретици и/или други антихипертензивни лекарства, се препоръчва строг мониторинг на кръвното налягане и бъбречната функция. Няма опит с олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това приложението не се препоръчва при тези пациенти (вижте точка 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при пациенти с жлъчна обструкция (вж точка 4.3).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (например с чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време на денонощието. Олмезид Плюс се приема веднъж дневно, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Билиарна обструкция (вж. точка 5.2);
- Едновременната употреба на Олмезид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

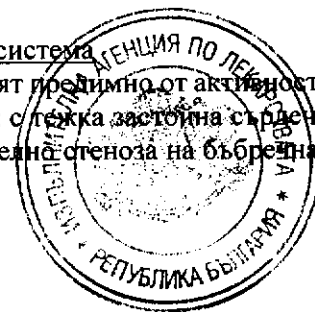
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вътресъдов обемн дефицит

При пациенти с хиповолемия и/или хипонатриемия вследствие на агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след прием на първата доза. Препоръчва се лечение на това състояние, преди да бъде назначена терапия с олмесартан медоксомил.

Други състояния, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, при които съдовия тонус и бъбречната функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или с придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната



артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи остра бъбречна недостатъчност.

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Реновазална хипертония

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

При приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и креатинин. Не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) (вж. точка 4.2 и 5.2).

Няма опит при приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с наскоро осъществена бъбречна трансплантация или при пациенти в краен стадий на увреждане (креатининов клирънс < 12 ml/min).

Чернодробно увреждане

Няма опит от употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция и затова не се препоръчва приложението му при тези пациенти (вж. точка 4.2 за препоръки при дозиране при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане).

Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да доведе до хиперкалиемия.

Рискът, който може да е фатален, се увеличава при пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий и/или при пациенти с интеркурентни събития.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, съотношението полза-риск трябва да се прецени и да се имат предвид други алтернативи.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, съотношението полза-риск трябва да се прецени и да се имат предвид други алтернативи.

Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- Диабет, бъбречно увреждане, възраст (> 70 години);
- Комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Някои лекарствени продукти или терапевтичен клас от



лекарствени продукти могат да предизвикат хиперкалиемия: съдържащи калий заместители на солта, задържащи калия диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовоспалителни средства (включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресор като циклоспорин или такролимус; триметоприм;

- Интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречното състояние (например инфекциозни заболявания), клетъчно лизиране (например остра исхемия на крайника, рабдомиолиза, продължителна травма).

Препоръчва се стриктно проследяване на серумния калий при рискови пациенти.

Литий

Подобно на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, едновременното приложение на олмесартан медоксомил и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортна и мигрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на други вазодилататори е необходимо внимание при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това употребата на олмесартан медоксомил при такива пациенти не се препоръчва.

Етнически различия

Подобно на други антагонисти на ангиотензин II, въздействието на олмесартан медоксомил върху артериалното налягане е по-слабо при чернокожи пациенти в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания ниско-ренинов статус сред чернокожи пациенти с хипертония.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с антагонисти на ангиотензин II. Освен ако терапията с антагонисти на ангиотензин II не е крайно необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за приложение при бременност. При установяване на бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде прекратено незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

Както и при други антихипертензивни лекарства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.



Въздействие на други лекарства върху олмесартан медоксомил

Калиеви добавки и калий-задържащи диуретици:

Основавайки се на опита с други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на калий-задържащи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които могат да увеличат нивата на серумния калий (напр. хепарин), може да доведе до повишение на серумния калий (вж. точка 4.4). Ето защо не се препоръчва едновременното приложение.

Други антихипертензивни лекарства

Едновременното приложение на други антихипертензивни лекарства може да усилва понижаващото кръвното налягане действие на олмесартан медоксомил.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина > 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да имат синергичен ефект върху намаляването на гломерулната филтрация. При едновременното приложение на НСПВС и на ангиотензин II рецепторни антагонисти може да се появи остра бъбречна недостатъчност. Препоръчва се проследяването на бъбречната функция в началото на лечението и редовната хидратация на пациента. Освен това, едновременното приложение може да доведе до понижение на антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти и до частична загуба на ефикасността им.

Други вещества

След лечение с антацид (алуминиев и магнезиев хидроксид) се наблюдава умерено понижение на бионаличността на олмесартан. Едновременното приложение на варфарин и дигоксин не оказва влияние върху фармакокинетиката на олмесартан.

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).

Въздействие на олмесартан медоксомил върху други лекарства

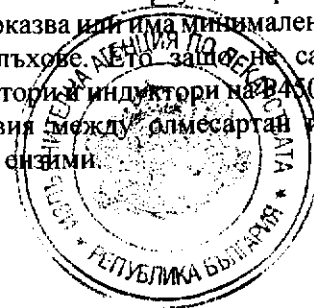
Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти са наблюдавани обратими повишения на серумния литий и токсичността. Ето защо не се препоръчва едновременното приложение на литий с олмесартан медоксомил (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително, се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

Други лекарства

В специфични клинични изпитвания със здрави доброволци са проучени варфарин, дигоксин, антацид (магнезиев алуминиев хидроксид), хидрохлоротиазид и правастатин. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия и в частност олмесартан медоксомил не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на варфарина, или върху фармакокинетиката на дигоксина.

Олмесартан медоксомил не оказва клинично значим инхибиторен ефект *in vitro* върху цитохром Р450 ензимите 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при хората. Не оказва или има минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром Р450 при плъхове. Ето защо не са провеждани проучвания за взаимодействията *in vivo* с известни инхибитори и индуктори на Р450 цитохром ензима и не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарства, които се метаболизират от гореспоменатите цитохром Р450 ензими.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Излагането на терапия с ангиотензин II рецепторен антагонист през втори и трети триместър предизвиква фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия)(вж. точка 5.3).

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти са прилагани през втория триместър на бременността, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в кърмата на пълховете, но не е известно дали се отделя в кърмата при хората. Олмезид не се препоръчва, тъй като не е налична информация за употребата на олмесартан медоксомил по време на кърмене. Препоръчителни са алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олмесартан има леко до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога могат да се появят замаяване и умора при пациенти на антихипертензивна терапия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с олмесартан медоксомил са главоболие (7,7 %), грипоподобни симптоми (4%) и замаяност (3,7%).

При плацебо контролирани клинични проучвания при монотерапия, единствената нежелана реакция, която ясно е свързана с лечението е била замаяност (2,5% при пациенти на олмесартан медоксомил и 0,9% при плацебо).

Честотата на хипертриглицеридемия е била по-висока при олмесартан медоксомил в сравнение с плацебо (2% срещу 1,1%) и на повишена креатин фосфокиназа (1,3 % срещу 0,7%).

Нежеланите лекарствени реакции за олмесартан медоксомил, докладвани при клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са обобщени в таблицата системо-органи класове (MedRA) по-долу.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системи и органи съгласно следната честота като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); много нечести ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); изключително рядко ($\geq 1/100000$ до $< 1/10000$).



000 до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести: анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипертриглицеридемия

Редки: хиперкалиемия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: ангина пекторис

Съдови нарушения

Редки: хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Бронхит, фарингит, кашлица, ринит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гастроентерит, диария, коремна болка, гадене, диспепсия

Нечести: ангиоедем

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: екзантема, алергичен дерматит, уртикария, обрив, сърбеж

Редки: ангиоедем

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: артрит, болка в гърба, болка в костите

Нечести: миалгия

Редки: мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: хематурия, инфекция на уринарния тракт

Редки: остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка, болка в гърдите, периферен едем, грипоподобни симптоми, умора

Нечести: оток на лицето, астения, неразположение

Изследвания

Чести: повишени чернодробни ензими, повишена урея в кръвта, повишена фосфокиназа в кръвта

Редки: повишен креатинин в кръвта

Съобщавани са изолирани случаи на рабдомиолиза, свързани с употребата на антиагреганти II рецепторни антагонисти.

Допълнителна информация относно специални групи пациенти



При пациентите в старческа възраст, честотата на хипотонията е леко повишена от рядка до нечеста.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Информацията за предозиране при хора е ограничена. Най-вероятните прояви на предозиране с олмесартан са хипотония. При предозиране, пациентите трябва да бъдат под активно наблюдение и да бъдат поставени на поддържащо и симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II
АТСкод: C09CA08

Олмесартан медоксомил е мощен, активен при перорално приложение селективен ангиотензин II рецепторен (AT1) антагонист. Очаква се той да блокира всички действия на ангиотензин II, които са медиранни от AT1 рецептора, без значение от мястото или пътя на синтез на ангиотензин II.

Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT1) рецепторите от страна на олмесартан води до повишение на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин- алдостерон и има значителна роля в патофизиологията на хипертонията посредством рецепторите тип 1 (AT1).

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

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



Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки)

е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представяващите 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

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил

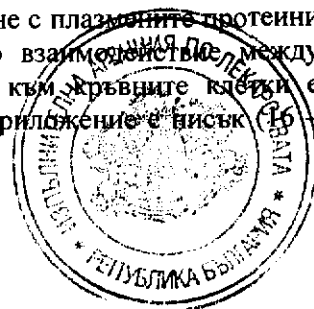
Олмесартан медоксомил е прекурсор. Той бързо се превръща във фармакологично активен метаболит олмесартан от естерази в чревната мукоза и порталната кръв при абсорбцията от стомашно-чревния тракт. В плазмата или екскретите не се установява интактен олмесартан медоксомил или активност на интактната странична верига медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан таблетки е 25,6%.

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

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

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

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



Метаболизъм и елиминиране

Олмесартан медоксомил

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

Установено, че цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не се установява друг значим метаболит. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчката, приложението при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. точка 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа при многократен перорален прием. Равновесното състояние (steady state) е било достигнато след първите няколко дози и след 14 дни не са били намерени доказателства за допълнително натрупване. Бъбречният клирънс е бил приблизително 0,5 - 0,7 L/h, и не е бил зависим от дозата.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

При пациенти с хипертония, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44% при още по-възрастни пациенти (>75 години) в сравнение с по-младата възрастова група. Това може да е до известна степен свързано със средното понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти.

Увредена бъбречна функция

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

Увредена чернодробна функция

След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приложението при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е била съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение на пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция, средната AUC на олмесартан е била отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средната стойност на максималната концентрация (C_{max}) на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност



При проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил показва сходни ефекти на другите AT1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори: повишена кръвна урея (BUN) и креатинин; понижаване на теглото на сърцето; понижаване показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил също така настъпват в предклиничните проучвания за други AT1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори и могат да бъдат намалени посредством съпътстващо перорално приложение на натриев хлорид. И при двата се наблюдават повишена плазмена ренинова активност и хипертрофия /хиперплазия на юкстагломерулните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа ACE инхибитори и други AT1 рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

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

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

В проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма данни за тератогенен ефект. Както и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, преживяемостта на поколението е била намалена след експозиция на олмесартан медоксомил и се е наблюдавала дилатация на бъбречните легенчета след прилагането му на майката в късна бременност или по време на кърмене. Подобно на останалите антихипертензивни средства, олмесартан медоксомил е показал, че е по-токсичен при бременни зайци, отколкото за бременни плъхове. Въпреки това не са намерени данни за фетотоксичен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрочестална целулоза
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Полиетилен гликол
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Олмезид 20 mg:

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

Олмезид 40 mg:

Да се съхранява при температура под 30° С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Олмезид 20 mg филмирани таблетки:

Блистерни опаковки от ОРА-Alu-PVC фолио, запечатани с алуминиево фолио.

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

Олмезид 40 mg филмирани таблетки:

Блистерни опаковки от ОРА-Alu-PVC фолио, запечатани с алуминиево фолио.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олмезид 20 mg: Регистрационен номер: 20180313

Олмезид 40 mg: Регистрационен номер: 20180314

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

06.11.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2019

