

პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

1. პრეპარატის დასახელება

კარდოსალი® 10 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები.

კარდოსალი® 20 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები.

2. რაოდენობრივი და თვისობრივი შემადგენლობა

აპკიანი გარსით დაფარული თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 10 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილს.

აპკიანი გარსით დაფარული თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 20 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილს.

დამხმარე ნივთიერებები ცნობილი მოქმედებით

კარდოსალი® 10 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები: აპკიანი გარსით დაფარული თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 61.6 მგ ლაქტოზის მონოჰიდრატს.

კარდოსალი® 20 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები: აპკიანი გარსით დაფარული თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 123.2 მგ ლაქტოზის მონოჰიდრატს.

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხილეთ პარაგრაფში 6.1.

3. სამკურნალწამლო ფორმა

აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტი.

კარდოსალი® 10 და 20 მგ ტაბლეტები: მრგვალი ფორმის, თეთრი ფერის, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები, გრავირებით C13 ან, შესაბამისად, C14 ერთ მხარეს.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1 გამოყენების ჩვენება

ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა მოზრდილებში.

ჰიპერტენზიის მკურნალობა 6-დან 18 წლამდე ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში.

4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

დოზირება

მოზრდილები

ოლმესარტანის მედოქსომილის რეკომენდებული საწყისი დოზა შეადგენს 10 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში. თუ ამ დოზით არ ხდება არტერიული წნევის საკმარისად

დაქვეითება, ოლმესარტანის მედოქსომილის დოზის გაზრდა შეიძლება 20 მგ-მდე ერთხელ დღე-ღამეში, ოპტიმალური დოზის სახით. თუ საჭიროა არტერიული წნევის უფრო გამოხატული დაქვეითება, ოლმესარტანის მედოქსომილის დოზა შეიძლება გაზრდილი იქნას მაქსიმალურ დოზამდე, რომელიც შეადგენს 40 მგ დღე-ღამეში, ან მკურნალობას დაემატოს ჰიდროქლორთიაზიდი.

ოლმესარტანის მედოქსომილის ჰიპოტენზიური ეფექტი, როგორც წესი, დგება მკურნალობის დაწყებიდან 2 კვირის განმავლობაში და მაქსიმუმს აღწევს თერაპიის დაწყებიდან დაახლოებით 8 კვირაში. ეს გასათვალისწინებელია ნებისმიერ შემთხვევაში პრეპარატის დოზირების რეჟიმის შეცვლამდე.

ხანდაზმული პირები (65 წლის ან უფრო ასაკოვანი)

ხანდაზმულ პირებში, ჩვეულებრივ, დოზის კორექტირება საჭირო არ არის (იხ. ქვემოთ რეკომენდებული დოზები თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებისთვის). პრეპარატის დოზის გაზრდისას არაუმეტეს 40 მგ-მდე დღე-ღამეში აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებში საჭიროა არტერიული წნევის გულდასმით კონტროლი.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

ოლმესარტანის მედოქსომილის მაქსიმალური დოზა თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი 20-60 მლ/წთ) შეადგენს 20 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში, რადგან პაციენტების ამ ჯგუფში ნივთიერების უფრო მაღალი დოზით გამოყენების გამოცდილება შეზღუდულია. ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება არ არის რეკომენდებული თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი <20 მლ/წთ), რადგან მისი გამოყენების მხოლოდ მცირე გამოცდილება არსებობს ასეთ პაციენტებში (იხ. პარაგრაფები 4.4, 5.2).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ხარისხის დარღვევისას პრეპარატის დოზის კორექტირება საჭირო არ არის. ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევისას რეკომენდებულია ოლმესარტანის მედოქსომილის საწყისი დოზა 10 მგ ერთხელ დღე-ღამეში, ხოლო მაქსიმალური დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 20 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში. თანმხლები თერაპიისას დიურეზიკებით ან/და სხვა ჰიპოტენზიური პრეპარატებით ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია გულდასმით დაკვირვება არტერიული წნევის დონეზე და თირკმელების ფუნქციაზე. ოლმესარტანის მედოქსომილი ნაჩვენები არ არის ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დარღვევისას, რადგან მისი გამოყენების გამოცდილება აღნიშნულ ჯგუფში არ არსებობს.

(იხ. პარაგრაფები 4.4 და 5.2). ოლმესარტანის მედოქსომილი, ასევე, არ უნდა დაინიშნოს სანაღვლე გზების გაუვალობის დროს (იხ. პარაგრაფი 4.3).

ბავშვები და მოზარდები

ბავშვები და მოზარდები 6-დან 18 წლამდე ასაკში:

ოლმესარტანის მედოქსომილის რეკომენდებული საწყისი დოზა 6-დან 18 წლამდე ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში შეადგენს 10 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში. თუ ამ დოზით არტერიული წნევა არ ქვეითდება საკმარის დონემდე, ოლმესარტანის მედოქსომილის დოზის გაზრდა შეიძლება 20 მგ-მდე ერთხელ დღე-ღამეში. თუ საჭიროა არტერიული წნევის უფრო გამოხატული დაქვეითება, ბავშვებში სხეულის მასით ≥ 35 კგ ოლმესარტანის მედოქსომილის დოზის გაზრდა შეიძლება არაუმეტეს 40 მგ-მდე. ბავშვებში სხეულის მასით < 35 კგ პრეპარატის სადღეღამისო დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 20 მგ-ს.

ბავშვებისა და მოზარდების სხვა ასაკობრივი ჯგუფები:

ოლმესარტანის მედოქსომილის უსაფრთხოება და ეფექტიანობა 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. დღემდე არსებული მონაცემები აღწერილია პარაგრაფებში 4.8 და 5.1, მაგრამ დოზირების რეკომენდაციების შედგენა შეუძლებელია.

იმის გამო, რომ არ არსებობს ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენების მონაცემები უსაფრთხოების თვალსაზრისით ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში, ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება ამ ასაკობრივ ჯგუფში არ შეიძლება.

გამოყენების წესი

პაციენტისთვის მკურნალობის რეჟიმის დაცვის გაადვილების მიზნით კარდოსალის® ტაბლეტების მიღება რეკომენდებულია ყოველდღე დაახლოებით ერთსა და იმავე დროს, საკვებთან ერთად ან მის გარეშე, მაგალითად, საუზმის დროს. ტაბლეტი უნდა გადაიყლაპოს საკმარისი რაოდენობის სითხის (მაგალითად, ჭიქა წყლის) მიყოლებით. ტაბლეტი არ უნდა დაილეჭოს.

4.3 უკუჩვენება

ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერების ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომელიც ჩამოთვლილია პარაგრაფში 6.1.

ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრები (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 4.6).

სანაღვლე გზების გაუვალობა (იხ. პარაგრაფი 5.2).

კარდოსალის® და ალისკირენის შემცველი პრეპარატების ერთდროულად მიღება უკუნაჩვენებია შაქრიანი დიაბეტით ან თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში (გფს <60 მლ/წთ/1.73მ²) (იხ. პარაგრაფები 4.5 და 5.1)

4.4 განსაკუთრებული გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები მიღებისას

ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის შემცირება:

პაციენტებში, ვისაც შემცირებული აქვთ ცირკულირებადი სისხლის მოცულობა და/ან აღენიშნებათ ნატრიუმის დაბალი დონე დიურეზული ინტენსიური თერაპიის, მარილით შეზღუდული საკვების მიღების, დიარეის ან ღებინების შედეგად, შეიძლება განვითარდეს სიმპტომური ჰიპოტენზია, განსაკუთრებით პრეპარატის პირველად მიღების შემდეგ. ასეთი მდგომარეობები უნდა იქნას მოგვარებული ოლმესარტანის მედოქსომილით მკურნალობის დაწყებამდე.

სხვა პირობები, რაც დაკავშირებულია რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის სტიმულაციასთან:

პაციენტებში, რომლებშიც სისხლძარღვთა ტონუსი და თირკმელების ფუნქცია მეტწილად დამოკიდებულია რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონულ სისტემის აქტიურობაზე (მაგალითად, პაციენტები გულის მძიმე შეგუბებითი უკმარისობით ან თირკმელების დაავადებით, რენული არტერიის სტენოზის ჩათვლით), ამ სისტემაზე მოქმედი სხვა პრეპარატებით მკურნალობა დაკავშირებული იყო მწვავე ჰიპოტენზიასთან, აზოტემიასთან, ოლიგურიასთან ან, იშვიათ შემთხვევებში, თირკმლის მწვავე უკმარისობასთან. ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენებას შესაძლოა, თან ახლდეს მსგავსი ეფექტები.

ვაზორენული ჰიპერტენზია:

თირკმლის არტერიის ორმხრივი სტენოზის ან ერთადერთი ფუნქციონირებადი თირკმლის არტერიის სტენოზის მქონე პაციენტებში იმ პრეპარატების გამოყენებისას, რომლებიც გავლენას ახდენს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონულ სისტემაზე, მომატებულია მძიმე ჰიპოტენზიის და თირკმლის უკმარისობის განვითარების რისკი.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა და თირკმლის ტრანსპლანტაცია:

ოლმესარტანის მედოქსომილის დანიშვნისას თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია შრატში კალიუმისა და კრეატინინის კონცენტრაციის პერიოდულად კონტროლი. ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება არ არის რეკომენდებული თირკმელების ფუნქციის მძიმე დარღვევის დროს (კრეატინინის კლირენსი <20 მლ/წთ) (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 5.2). ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს ისეთ პაციენტებში, რომლებმაც ახლახანს

გადაიტანეს თირკმლის ტრანსპლანტაცია, ან თირკმლის უკმარისობის ტერმინალურ სტადიაში მყოფ პაციენტებში (მაგალითად, კრეატინინის კლირენსი <12 მლ/წთ).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:

ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება არ არის რეკომენდებული ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის დროს, რადგან მისი გამოყენების გამოცდილება აღნიშნულ ჯგუფში არ არსებობს (იხ. პარაგრაფი 4.2 პრეპარატის დოზირებასთან დაკავშირებით ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევისას).

ჰიპერკალიემია:

პრეპარატებს, რომლებიც მოქმედებს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონულ სისტემაზე, შეუძლია ჰიპერკალიემიის პროვოცირება.

რისკი, რომელიც შეიძლება იყოს ლეტალური, იზრდება ხანდაზმული ასაკის პაციენტებში, თირკმლის უკმარისობის და შაქრიანი დიაბეტის დროს, სხვა პრეპარატებით თანმხლები თერაპიის დროს, რომლებიც ზრდის კალიუმის კონცენტრაციას, და/ან ინტერკურენტული დაავადებების არსებობისას.

თანმხლები ისეთი პრეპარატების დანიშვნამდე, რომლებიც ახდენს ზეგავლენას რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონულ სისტემაზე, საჭიროა ამ მკურნალობის „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობის გულდასმით შეფასება და თერაპიის სხვა შესაძლებლობების განხილვა (ასევე, იხ. ქვემოთ პარაგრაფი „რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის (რაას) ორმაგი ბლოკადა“).

ჰიპერკალიემიის რისკის ძირითად ფაქტორებს მიეკუთვნება:

- დიაბეტი, თირკმელების ფუნქციის დარღვევა, ასაკი (>70 წელი)
- კომბინირება რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონულ სისტემაზე გავლენის მქონე ერთ ან რამდენიმე პრეპარატთან და/ან კალიუმის პრეპარატებთან. ზოგიერთ პრეპარატს და პრეპარატის კლასებსაც კი შეუძლია გამოიწვიოს ჰიპერკალიემია: კალიუმის შემცველი მარილის შემცველები, კალიუმის დამზოგველი დიურეზები, ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (ცოგ-2-ის სელექციური ინჰიბიტორების ჩათვლით), ჰეპარინი, იმუნოდეპრესანტები, მაგალითად, ციკლოსპორინი ან ტაკროლიმუსი, ტრიმეტოპრიმი.
- ინტერკურენტული მდგომარეობები, განსაკუთრებით დეჰიდრატაცია, გულის ფუნქციონირების მწვავე დეკომპენსაცია, მეტაბოლური აციდოზი, თირკმლის დარღვევების გაღრმავება, თირკმელების ფუნქციის უეცარი დარღვევა (მაგალითად, ინფექციების დროს), უჯრედების ლიზისი (მაგალითად, კიდურების მწვავე იშემიის, რაბდომიოლიზის, მნიშვნელოვანი ტრავმების დროს).

პაციენტებში აღნიშნული რისკის ფაქტორებით რეკომენდებულია შრატში კალიუმის კონცენტრაციის მკაცრი კონტროლი (იხ. პარაგრაფი 4.5).

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის (რაას) ორმაგი ბლოკადა:

არსებობს მტკიცებულებები, რომ აგფ ინჰიბიტორების, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ან ალისკირენის ერთდროულად გამოყენება ზრდის ჰიპოტენზიის, ჰიპერკალიემიის განვითარების და თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების (მათ შორის თირკმლის მწვავე უკმარისობის) რისკს. ამიტომ, რაას-ის ორმაგი ბლოკადა აგფ ინჰიბიტორების, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ან ალისკირენის ერთდროულად გამოყენების ფონზე, რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფები 4.5 და 5.1).

თუ თერაპია ორმაგი ბლოკადით წარმოადგენს აბსოლუტურ აუცილებლობას, ის უნდა ჩატარდეს მხოლოდ სპეციალისტის მეთვალყურეობით, ასევე, თირკმლის ფუნქციაზე, ელექტროლიტების შემცველობასა და არტერიულ წნევაზე გულდასმით დაკვირვებით. აგფ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ერთდროულად გამოყენება უკუნაჩვენებია დიაბეტური ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში.

ლითიუმის პრეპარატები:

როგორც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების შემთხვევაში, ოლმესარტანის მედოქსომილის კომბინირება ლითიუმის პრეპარატებთან რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი 4.5).

აორტის ხვრელის სტენოზი ან მიტრალური სტენოზი; ობსტრუქციული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია:

როგორც სხვა ვაზოდილატატორების შემთხვევაში, ოლმესარტანის მედოქსომილს სიფრთხილით ნიშნავენ აორტის ხვრელის სტენოზის ან მიტრალური სტენოზის, ასევე ობსტრუქციული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიის დროს.

პირველადი ალდოსტერონიზმი:

პირველადი ალდოსტერონიზმის მქონე პაციენტების ორგანიზმი ჩვეულებრივ არ რეაგირებს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დამთრგუნველ ჰიპოტენზიურ პრეპარატებზე. ამიტომ, ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება ასეთ ავადმყოფებში რეკომენდებული არ არის.

სპრუსმაგვარი ენტეროპათია:

ძალიან იშვიათ შემთხვევებში იყო შეტყობინება მძიმე ქრონიკული დიარეის შესახებ მასის მნიშვნელოვანი დაკარგვით, რომელიც განვითარდა ოლმესარტანით მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე თვის ან წლის შემდეგ; მისი განვითარების მიზეზი, სავარაუდოდ, არის ჰიპერმგრძნობელობის ადგილობრივი დაგვიანებული რეაქცია. ნაწლავის ბიოფსიით ხშირად ვლინდება ნაწლავის ხაოს ატროფია. თუ პაციენტს განუვითარდება აღნიშნული სიმპტომები ოლმესარტანით მკურნალობის დროს და თუ შეიძლება გამოირიცხოს სხვა აშკარა მიზეზი, ოლმესარტანით თერაპია დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს და არ განახლდეს. თუ პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ ერთი

კვირის განმავლობაში დიარეა არ გაივლის, საჭიროა სპეციალისტთან მიმართვა (მაგალითად, გასტროენტეროლოგთან).

ეთნიკური განსხვავებები:

როგორც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების შემთხვევაში, ოლმესარტანის მედოქსომილის ჰიპოტენზიური ეფექტი ნაკლებად გამოხატულია შავკანიან პაციენტებში, ვიდრე სხვა პაციენტებში, შესაძლოა, ამ პოპულაციაში რენინის დაბალი დონის მაღალი გავრცელებულობის შედეგად.

ორსულობა:

არ არის რეკომენდებული ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობის დაწყება ორსულობის დროს. ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში რეკომენდებულია გადასვლა სხვა ჰიპოტენზიურ საშუალებებზე, გამოყენების უსაფრთხოების დამტკიცებული პროფილით, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები გამოიყენება სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ჩვენებით. ორსულობის დიაგნოსტიკის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მოიხსნას ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები და, საჭიროების შემთხვევაში, დაინიშნოს ალტერნატიული მკურნალობა (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.6).

სხვა:

არტერიული წნევის ზედმეტად დაქვეითებამ, ნებისმიერი ჰიპოტენზიური საშუალების მკურნალობის შედეგად, შესაძლოა, მიგვიყვანოს მიოკარდიუმის ინფარქტამდე ან ინსულტამდე გულის იშემიური დაავადების ან თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის დარღვევების მქონე პაციენტებში.

მოცემული სამკურნალო საშუალება შეიცავს ლაქტოზას. პრეპარატი არ უნდა დაინიშნოს პაციენტებში გალაქტოზის თანდაყოლილი აუტანლობის იშვიათი შემთხვევებითი დარღვევებით, ლაპ-ლაქტაზის უკმარისობით ან გლუკოზის და გალაქტოზის შეწოვის დარღვევით.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

სხვა პრეპარატების მოქმედება ოლმესარტანის მედოქსომილზე

სხვა ჰიპოტენზიური პრეპარატები:

ოლმესარტანის მედოქსომილის არტერიული წნევის დამწევი მოქმედება შეიძლება გაძლიერდეს სხვა ჰიპოტენზიურ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას.

აგფ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები ან ალისკირენი:

კლინიკური კვლევების მონაცემებმა აჩვენა, რომ რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის (რაას) ორმაგი ბლოკადა, დაკავშირებული აგფ

ინჰიბიტორების, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ან ალისკირენის ერთდროულად მიღებასთან, იწვევს ისეთი არასასურველი მოვლენების სიხშირის მომატებას, როგორიცაა ჰიპოტენზია, ჰიპერკალიემია და თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება (მათ შორის თირკმლის მწვავე უკმარისობა), რასაც სისტემაზე მოქმედი ერთი საშუალების გამოყენებასთან შედარებით (იხ. პარაგრაფები 4.3, 4.4 და 5.1).

კალიუმის პრეპარატები და კალიუმის შემნახველი დიურეზულები:

რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე მოქმედ სხვა პრეპარატებთან მიმართებაში დადგინდა, რომ მათი ერთდროულად გამოყენებისას კალიუმის შემნახველ დიურეზულებთან, კალიუმის პრეპარატებთან, კალიუმის შემცველ მარილის შემცვლელებთან ან სხვა პრეპარატებთან, რომლებსაც შეუძლია გაზარდოს კალიუმის დონე (მაგალითად, ჰეპარინი), შესაძლებელია კალიუმის შრატისმიერი კონცენტრაციის მომატება (იხ. პარაგრაფი 4.4). ამ მიზეზის გამო, ასეთი პრეპარატების ერთდროულად დანიშვნა რეკომენდებული არ არის.

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (აასს):

აასს (მათ შორის აცეტილსალიცილის მჟავა დოზით $>3\text{გ/დღე-ღამეში}$, ასევე ციკლოოქსიგენაზა 2-ის (ცოგ-2) ინჰიბიტორები) და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები შეიძლება მოქმედებდეს სინერგიულად, გორგლოვანი ფილტრაციის დაქვეითებით. ამ პრეპარატების ერთდროულად გამოყენება დაკავშირებულია თირკმლის მწვავე უკმარისობის განვითარების რისკთან. ამ შემთხვევაში, საჭიროა თირკმლის ფუნქციის მონიტორინგი მკურნალობის დასაწყისში და პაციენტის საკმარისი ჰიდრატაცია.

გარდა ამისა, ერთდროულად გამოყენებისას აასს-მა შეიძლება შეასუსტოს ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების ჰიპოტენზიური მოქმედება მათი ეფექტიანობის ნაწილობრივ დაქვეითებით.

ნაღვლის მჟავების შემაკავშირებელი სამკურნალო საშუალება კოლესეველამი:

ნაღვლის მჟავების შემაკავშირებელი სამკურნალო საშუალების კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის ერთდროულად გამოყენება ასუსტებს სისტემურ ზემოქმედებას და პლაზმაში ოლმესარტანის პიკურ კონცენტრაციას, ასევე ამცირებს ნახევარგამოყოფის პერიოდს. ოლმესარტანის მედოქსომილის მიღება კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე სულ მცირე 4 საათით ადრე ამცირებდა სამკურნალწამლო ურთიერთქმედების ეფექტს. უნდა იქნას განხილული ოლმესარტანის მედოქსომილის მიღების შესაძლებლობა კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე სულ მცირე 4 საათით ადრე (იხ. პარაგრაფი 5.2).

სხვა ნაერთები:

აღნიშნულია ოლმესარტანის ბიოშედწევადობის ზომიერი დაქვეითება ანტაციდებით (ალუმინის, მაგნიუმის ჰიდროქსიდი) მკურნალობის შემდეგ. ვარფარინთან და

დიგოქსინთან ერთდროულად გამოყენება არ ახდენს გავლენას ოლმესარტანის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ოლმესარტანის მედოქსომილის მოქმედება სხვა პრეპარატებზე:

ლითიუმის პრეპარატები:

ლითიუმის ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებთან და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებთან ერთდროულად გამოყენებისას აღინიშნებოდა შრატში ლითიუმის კონცენტრაციის და მისი პრეპარატების ტოქსიურობის შექცევადი გაზრდა. ამიტომ, ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება ლითიუმთან ერთად რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი 4.4). თუ ამ პრეპარატების ერთდროული დანიშვნა აუცილებელია, ასეთ პაციენტებში რეკომენდებულია შრატში ლითიუმის კონცენტრაციის გულდასმით კონტროლი მკურნალობის დროს.

სხვა ნაერთები:

ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ სპეციფიკურ კლინიკურ კვლევებში შეფასდა ვარფარინი, დიგოქსინი, ანტაციდი (მაგნიუმის/ალუმინისჰიდროქსიდი), ჰიდროქლორთიაზიდი და პრავასტატინი. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება აღნიშნული არ არის. კერძოდ, ოლმესარტანის მედოქსომილი არ ახდენდა მნიშვნელოვან გავლენას ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკასა თუ ფარმაკოდინამიკაზე ან დიგოქსინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

გამოვლენილი არ არის ოლმესარტანის კლინიკურად მნიშვნელოვანი მაინჰიბირებელი მოქმედება ადამიანის ციტოქრომ P450-ის 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 და 3A4 ფერმენტებზე *in vitro* და აღნიშნულია მინიმალური ან ნულოვანი მაინდუცირებელი ეფექტი ვირთაგვების ციტოქრომი P450-ის მიმართ. ამიტომ, ურთიერთქმედების კვლევები *in vivo* ციტოქრომ P450-ის ფერმენტების ცნობილ ინჰიბიტორებთან და ინდუქტორებთან არ ჩატარებულა და კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება ოლმესარტანსა და ისეთ პრეპარატებს შორის, რომელთა მეტაბოლიზმსაც უზრუნველყოფს ციტოქრომ P450-ის ზემოთ ჩამოთვლილი ფერმენტები, მოსალოდნელი არ არის.

ბავშვები და მოზარდები:

ურთიერთქმედების კვლევები ჩატარდა მხოლოდ მოზრდილებზე. უცნობია, არის თუ არა აღნიშნული ურთიერთქმედება ერთნაირი ბავშვებსა და მოზრდილებში.

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა

ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენება არ არის რეკომენდებული ორსულობის პირველ ტრიმესტრში (იხ. პარაგრაფი 4.4). მათი გამოყენება უკუნაჩვენებია ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.4).

ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ტერატოგენული მოქმედების რისკის შესახებ ორსულობის პირველ ტრიმესტრში აგფ ინჰიბიტორების მიღების შედეგად, არ გვაძლევს განსაზღვრული დასკვნების გაკეთების საშუალებას; თუმცა, მსგავსი ეფექტების რისკის სრულად გამორიცხვა არ შეიძლება. *ანალოგიური რისკი შეიძლება არსებობდეს იმ პრეპარატების მიმართ, რომლებიც მიეკუთვნება ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების კლასს, რადგან ამ პრეპარატებთან დაკავშირებით კონტროლირებული ეპიდემიოლოგიური კვლევები არ ჩატარებულა.* პაციენტებს, ვინც ორსულობის გეგმას, ეძლევათ რეკომენდაცია, გადავიდნენ სხვა ჰიპოტენზიურ საშუალებებზე, რომელთა უსაფრთხოება ორსულობისას დამტკიცებულია, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები გამოიყენება სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ჩვენებით. ორსულობის დიაგნოსტიკის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მოიხსნას ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები და, საჭიროების შემთხვევაში, დაინიშნოს ალტერნატიული მკურნალობა.

ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები ახდენს ტოქსიკურ ზემოქმედებას ნაყოფზე (თირკმლის ფუნქციის დათრგუნვა, ოლიგოჰიდროამნიო, თავის ქალის ოსიფიკაციის შენელება) და ახალშობილზე (თირკმლის უკმარისობა, ჰიპოტენზია, ჰიპერკალიემია (ასევე, იხ. პარაგრაფი 5.3 „უსაფრთხოების წინაკლინიკური კვლევების შედეგები“).

ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების მიღებისას ორსულობის მეორე ტრიმესტიდან უნდა ჩატარდეს ულტრაბგერითი გამოკვლევა ნაყოფის თირკმელების ფუნქციის და თავის ქალის ოსიფიკაციის შესამოწმებლად. ახალშობილებში, რომელთა დედები იღებდნენ ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებს, საჭიროა დაკვირვება შესაძლო ჰიპოტენზიის თვალსაზრისით (ასევე, იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.4).

ძუძუთი კვება

ოლმესარტანი გადადის ვირთაგვების რძეში, თუმცა ადამიანთან დაკავშირებით რძეში ოლმესარტანის გამოყოფის შესახებ ცნობები არ არსებობს. დღემდე, ძუძუთი კვების პერიოდში კარდოსალის® გამოყენების შესახებ ინფორმაცია ხელმისაწვდომი არ არის, ამიტომ ის არ უნდა დაინიშნოს მეძუძურ ქალებში. მის ნაცვლად შეიძლება სხვა პრეპარატების გამოყენება, რომელთა უსაფრთხოება ძუძუთი კვების პერიოდში დამტკიცებულია, განსაკუთრებით ახალშობილების ან დღენაკლული ბავშვების კვების შემთხვევაში.

4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

კარდოსალს® აქვს მსუბუქი ან საშუალო გამოხატულობის გავლენა სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ჰიპოტენზიურ საშუალებებს, ზოგ შემთხვევაში შეიძლება გამოვლინდეს გაბრუნების შეგრძნება ან ზოგადი სისუსტე, რის შედეგადაც შეიძლება დაქვეითდეს რეაქცია.

4.8 არასასურველი რეაქციები

უსაფრთხოების პროფილის მიმოხილვა:

ყველაზე ხშირად გამოვლენილი არასასურველი რეაქციები კარდოსალით® მკურნალობის პერიოდში – თავის ტკივილი (7.7%), გრიპის მსგავსი სიმპტომები (4.0%) და თავბრუსხვევა (3.7%).

მონოთერაპიის პლაცებო-კონტროლირებულ კვლევებში ერთადერთი არასასურველი სამკურნალწამლო რეაქცია, რომელიც აშკარად დაკავშირებულია ჩატარებულ მკურნალობასთან, იყო თავბრუსხვევა (სიხშირე 2.5% ოლმესარტანის მედოქსომილის შემთხვევაში და 0.9% - პლაცებოს შემთხვევაში).

სიხშირე იყო რამდენადმე უფრო მაღალი ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენებისას პლაცებოსთან შედარებით: ჰიპერტრიგლიცერიდემიის (2.0%, 1.1%-თან შედარებით) და კერატინ-ფოსფოკინაზას მომატების (1.3%, 0.7%-თან შედარებით) შემთხვევაში.

არასასურველი რეაქციების ცხრილი:

არასასურველი რეაქციები პრეპარატ კარდოსალზე®, რომელიც გამოვლინდა კლინიკურ კვლევებში, უსაფრთხოების შესახებ რეგისტრაციის შემდგომ კვლევებში და სპონტანური ინფორმირების შედეგად იქნა მიღებული, მითითებულია ქვემოთ წარმოდგენილ ცხრილში.

არასასურველი რეაქციების გამოვლენის სიხშირის კლასიფიკაციისთვის გამოყენებულია შემდეგი ტერმინოლოგია: ძალიან ხშირად ($\geq 1/10$), ხშირად ($\geq 1/100$ -დან - $< 1/10$ -მდე), ზოგჯერ ($\geq 1/1000$ -დან - $< 1/100$ -მდე), იშვიათად ($\geq 1/10000$ -დან - $< 1/1000$ -მდე), ძალიან იშვიათად ($< 1/10\ 000$).

MedDRA ორგანოები და ორგანოთა სისტემები	არასასურველი რეაქციები	სიხშირე
დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ	თრომბოციტოპენია	ზოგჯერ
დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ	ანაფილაქსიური რეაქციები	ზოგჯერ
კვებისა და ნივთიერებათა ცვლის დარღვევები	ჰიპერტრიგლიცერიდემია ჰიპერურიკემია	ხშირად ხშირად

	ჰიპერკალიემია	იშვიათად
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ	თავბრუსხვევა	ხშირად
	თავის ტკივილი	ხშირად
დარღვევები ყურის და ლაბირინთის მხრივ	ვერტიგო	ზოგჯერ
დარღვევები გულის მხრივ	სტენოკარდია	ზოგჯერ
სისხლძარღვოვანი დარღვევები	ჰიპოტენზია	იშვიათად
დარღვევები სასუნთქი, გულ-მკერდის ორგანოებისა და შუასაყრის მხრივ	ბრონქიტი	ხშირად
	ფარინგიტი	ხშირად
	ხველა	ხშირად
	რინიტი	ხშირად
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	გასტროენტერიტი	ხშირად
	დიარეა	ხშირად
	ტკივილი მუცლის არეში	ხშირად
	გულისრევა	ხშირად
	დისპეფსია	ხშირად
	ღებინება	ზოგჯერ
	სპრუს მაგვარი ენტეროპათია (იხ. პარაგრაფი 4.4)	ძალიან იშვიათად
დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ	ეგზანთემა	ზოგჯერ
	ალერგიული დერმატიტი	ზოგჯერ
	ჰინქრის ციება	ზოგჯერ
	გამონაყარი	ზოგჯერ
	ქავილი	ზოგჯერ
	ანგიონევროზული შეშუპება	იშვიათად
დარღვევები ჩონჩხის კუნთების და შემაერთებული ქსოვილის მხრივ	ართრიტი	ხშირად
	ტკივილი ზურგის არეში	ხშირად
	ძვლების ტკივილი	ხშირად
	მიალგია	ზოგჯერ
	კუნთების სპაზმი	იშვიათად
დარღვევები თირკმელების და საშარდე გზების მხრივ	ჰემატურია	ხშირად
	საშარდე გზების ინფექცია	ხშირად
	თირკმელების მწვავე უკმარისობა	იშვიათად
	თირკმელების უკმარისობა	იშვიათად
ზოგადი დარღვევები და რეაქციები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე	ტკივილი	ხშირად
	ტკივილი გულ-მკერდის არეში	ხშირად
	პერიფერიული შეშუპება	ხშირად

	გრიპის მსგავსი სიმპტომები	ხშირად
	სისუსტე	ხშირად
	სახის შეშუპება	ზოგჯერ
	ასთენია	ზოგჯერ
	შეუძლოდ ყოფნა	ზოგჯერ
	ძილიანობა	იშვიათად
გამოკვლევის დამატებითი მეთოდები	ღვიძლის ფერმენტების მომატებული დონე	ხშირად
	სისხლში შარდოვანას მომატებული დონე	ხშირად
	სისხლში კრეატინფოსფოკინაზას მომატებული დონე	ხშირად
	სისხლში კრეატინინის მომატებული დონე	იშვიათად

ცნობილია რაბდომიოლიზის იზოლირებული შემთხვევების შესახებ, რომელიც განვითარების დროის მიხედვით დაკავშირებული იყო ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების მიღებასთან.

დამატებითი ინფორმაცია პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფებთან დაკავშირებით
ბავშვები და მოზარდები

2 კლინიკური კვლევის პროცესში, 1-17 წლის ასაკის 361 ბავშვისა და მოზარდის მონაწილეობით, ჩატარდა ოლმესარტანის მედოქსომილის უსაფრთხოების მონიტორინგი. მაშინ, როდესაც არასასურველი რეაქციების ხასიათი და სიმძიმე ანალოგიურია მოზრდილებში აღნიშნულისა, ბავშვებში ქვემოთ წარმოდგენილი არასასურველი რეაქციების სიხშირე უფრო მაღალია:

- ცხვირიდან სისხლდენა ბავშვებში წარმოადგენს გავრცელებულ არასასურველ რეაქციას (ე.ი. $\geq 1/100$ -დან $< 1/10$ -მდე), რომელიც არ იყო შეტყობინებული მოზრდილებთან დაკავშირებით.
- 3 კვირიანი ორმაგად ბრმა კვლევისას თაბრუსხვევისა და თავის ტკივილის გამო ჩატარებული მკურნალობის სიხშირე თითქმის ორჯერ უფრო მაღალი იყო 6-17 წლის ასაკის ბავშვებში იმ ჯგუფში, რომელიც იღებდა ოლმესარტანის მედოქსომილს მაღალი დოზებით.

ოლმესარტანის მედოქსომილის უსაფრთხოების საერთო პროფილი ბავშვებსა და მოზარდებში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება უსაფრთხოების პროფილისგან მოზრდილებში.

ხანდაზმული პაციენტები (65 წლის და უფროსი ასაკის)

ხანდაზმულ პაციენტებში ჰიპოტენზიის სიხშირე შეიძლება რამდენადმე გაიზარდოს „იშვიათად“-დან „ზოგჯერ“-მდე.

შეტყობინება შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ

შეტყობინება შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ პრეპარატის რეგისტრაციის შემდეგ ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. ეს გვაძლევს შესაძლებლობას, გავაგრძელოთ დაკვირვება „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით.

4.9 დოზის გადაჭარბება

დოზის გადაჭარბებასთან დაკავშირებით ადამიანში არსებობს მხოლოდ შეზღუდული ინფორმაცია. დოზის გადაჭარბების ყველაზე მოსალოდნელ ნიშანს წარმოადგენს ჰიპოტენზია. დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში რეკომენდებულია პაციენტზე გულდასმით დაკვირვება, სიმპტომური და შემანარჩუნებელი თერაპია.

ცნობილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ოლმესარტანი დიალიზის პროცესში.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები, ათქ კოდი: C09C A08.

მოქმედების მექანიზმი / ფარმაკოდინამიკა

ოლმესარტანის მედოქსომილი წარმოადგენს ანგიოტენზინ II რეცეპტორის მძლავრ, შერჩევით ანტაგონისტს (ტიპი AT₁) და აქტიურია შიგნით მიღებისას. სავარაუდოდ, ის ბლოკავს AT₁ რეცეპტორით განპირობებულ ანგიოტენზინ II-ის ყველა ეფექტს, ანგიოტენზინ II-ის სინთეზის წყაროსა და გზის მიუხედავად. შერჩევითი ანტაგონიზმი ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების (AT₁) მიმართ იწვევს პლაზმაში რენინის დონისა და ანგიოტენზინ I-ის და ანგიოტენზინ II-ის კონცენტრაციის მომატებას, ასევე სისხლის პლაზმაში ალდოსტერონის კონცენტრაციის გარკვეულ დაქვეითებას.

ანგიოტენზინ II წარმოადგენს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის ძირითად ვაზოაქტიურ ჰორმონს და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰიპერტენზიის პათოფიზიოლოგიაში, რომლის რეალიზაცია ხდება ტიპი 1 რეცეპტორის (AT₁) საშუალებით.

კლინიკური ეფექტიანობა და უსაფრთხოება

ჰიპერტენზიის დროს ოლმესარტანის მედოქსომილი იწვევს არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ ხანგრძლივ დაქვეითებას. პრეპარატის შემთხვევაში არ არის აღნიშნული ჰიპოტენზიის განვითარება პირველი მიღების შემდეგ, ტაქიფილასიის

ნიშნები ხანგრძლივი მკურნალობისას ან ჰიპერტენზიის რეციდივი მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ.

დღე-ღამეში ერთხელ მიღებისას ოლმესარტანის მედოქსომილი უზრუნველყოფს არტერიული წნევის ეფექტიან და მსუბუქ დაქვეითებას 24 საათით, შემდეგ მიღებამდე. პრეპარატის მიღებისას იგივე სადღეღამისო დოზით ერთხელ ან ორჯერ დღე-ღამეში ჰიპოტენზიური ეფექტის გამოხატულობა ერთნაირია.

მკურნალობის გაგრძელებისას არტერიული წნევის მაქსიმალური დაქვეითება მიიღწევა თერაპიის დაწყებიდან 8 კვირაში, თუმცა, მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზიური ეფექტი აღინიშნება მკურნალობის დაწყებიდან უკვე 2 კვირაში. ჰიდროქლორთიაზიდთან ერთად მიღებისას ჰიპოტენზიური ეფექტი ძლიერდება და ასეთი კომბინირებული თერაპია კარგად აიტანება პაციენტების მიერ.

დღეისათვის ოლმესარტანის გავლენა ავადობაზე და სიკვდილობაზე ცნობილი არ არის.

ოლმესარტანის გამოყენების და დიაბეტური მიკროალბუმინურიის პროფილაქტიკის რანდომიზებული კვლევა (ROADMAP), რომელიც ჩატარდა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე 4447 პაციენტში ალბუმინურიის ნორმალური დონით და გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გამოვლენის სულ მცირე ერთი დამატებითი რისკის ფაქტორით, ჩატარდა იმის დასადგენად, შეუძლია თუ არა ოლმესარტანით თერაპიას შეაკავოს მიკროალბუმინურიის გამოვლენის დრო. 3.2 წლის ხანგრძლივობის დაკვირვების საშუალო პერიოდის დროს პაციენტები იღებდნენ ოლმესარტანს ან პლაცებოს სხვა ჰიპოტენზიურ საშუალებებთან დამატების სახით, გარდა აგფ ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერებისა.

პირველადი საბოლოო წერტილის სახით კვლევამ აჩვენა რისკის მნიშვნელოვნად დაქვეითება მიკროალბუმინურიის გამოვლენის დროის მიმართ ოლმესარტანის სასარგებლოდ. არტერიული წნევის განსხვავების მიხედვით კორექტირების შემდეგ რისკის ასეთი შემცირება აღარ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. პაციენტების 8.2%-ში (178-ში 2160-დან) ოლმესარტანის ჯგუფში და 9.8%-ში (210-ში 2139-დან) პლაცებოს ჯგუფში განვითარდა მიკროალბუმინურია.

მეორადი საბოლოო წერტილის სახით სისხლძარღვოვანი მოვლენები აღინიშნა 96 პაციენტში (4.3%) ოლმესარტანის ჯგუფში და 94 პაციენტში (4.2%) პლაცებოს ჯგუფში. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგად სიკვდილობის სიხშირე უფრო მაღალი იყო ოლმესარტანის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (15 პაციენტი (0.7%) და 3 პაციენტი (0.1%)), მიუხედავად იმისა, რომ მსგავსი იყო სიხშირე ლეტალური შედეგის გარეშე ინსულტის (14 პაციენტი (0.6%) და 8 პაციენტი (0.4%)), ლეტალური შედეგის გარეშე მიოკარდიუმის ინფარქტის (17 პაციენტი (0.8%) და 26 პაციენტი (1.2%))

განვითარების და გულ-სისხლძარღვთა მიზეზებთან კავშირის არ მქონე ლეტალობის (11 პაციენტი (0.5%) და 12 პაციენტი (0.5%)). საერთო ლეტალობა ოლმესარტანის ჯგუფში იყო რიცხოვნად უფრო მაღალი (26 პაციენტი (1.2%) და 15 პაციენტი (0.7%)), ძირითადად, გულ-სისხლძარღვთა მიზეზებით განპირობებული უფრო მაღალი სიკვდილობის ხარჯზე.

კვლევაში The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) შეისწავლეს ოლმესარტანის ზემოქმედება თირკმელების და გულ-სისხლძარღვოვანი დაავადებების გამოსავალზე ტიპი 2 დიაბეტის და მკვეთრად გამოხატული ნეფროპათიის მქონე 577 რანდომიზებულ პაციენტში იაპონიასა და ჩინეთში. 3.1 წლის ხანგრძლივობის დაკვირვების საშუალო პერიოდის დროს პაციენტები იღებდნენ ოლმესარტანს ან პლაცებოს სხვა ჰიპოტენზიურ საშუალებებთან, მათ შორის აგე ინჰიბიტორებთან დამატების სახით.

პირველადი გაერთიანებული საბოლოო წერტილი (შრატისმიერი კრეატინინის გაორმაგების პირველად გამოვლენის დრო, თირკმელების დაავადება ტერმინალურ სტადიაში, სიკვდილი ყველა მიზეზით) მიღწეული იქნა 116 პაციენტში ოლმესარტანის ჯგუფში (41.1%) და 129 პაციენტში, რომელიც იღებდა პლაცებოს (45.4%) (HR 0.97 (95% ნ/ი 0.75-დან 1.24-მდე); $p=0.791$). მეორადი გაერთიანებული გულ-სისხლძარღვოვანი საბოლოო წერტილი მიღწეული იქნა 40 პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ ოლმესარტანს (14.2%) და 53 პაციენტში, რომელიც იღებდა პლაცებოს (18.7%). მოცემული გაერთიანებული გულ-სისხლძარღვოვანი საბოლოო წერტილი ითვალისწინებდა სიკვდილობას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით 10 (3.5%) პაციენტში ოლმესარტანის ჯგუფში და 3 (1.1%) პაციენტში პლაცებოს ჯგუფში, სიკვდილობის საერთო მაჩვენებელი იყო 19-ის (6.7%) და 20-ის (7.0%), ლეტალური შედეგის გარეშე ინსულტის – 8-ის (2.8%) და 11-ის (3.9%) და ლეტალური შედეგის გარეშე მიოკარდიუმის ინფარქტის – 3-ის (1.1%) და 7-ის (2.5%) ტოლი, შესაბამისად.

ბავშვები და მოზარდები

ოლმესარტანის მედოქსომილის ჰიპოტენზიური ეფექტი ბავშვებსა და მოზარდებში შეფასდა რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებულ კვლევაში ჰიპოტენზიის მქონე 6-დან 17-მდე ასაკის 302 პაციენტის მონაწილეობით. კვლევის ჯგუფი შედგებოდა შავკანიანი პაციენტებისგან (112 ადამიანი) და რასობრივი თვალსაზრისით შერეული ჯგუფისგან (190 პაციენტი) (მათ შორის – 38 შავკანიანი). ჰიპერტენზიის მიზეზი, ძირითადად, იყო ჰიპერტონული დაავადება (87% შავკანიანთა და 67% შერეულ ჯგუფში). 20-დან 35 კგ-მდე წონის პაციენტები რანდომიზებული იქნენ ჯგუფებში, რომლებიც იღებდნენ ოლმესარტანის მედოქსომილს დოზით 2.5 მგ (დაბალი დოზა) ან 20 მგ (მაღალი დოზა) ერთხელ დღე-ღამეში, ხოლო ≥ 35 კგ წონის პაციენტები რანდომიზებული იქნენ ჯგუფებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატს დოზით 5 მგ (დაბალი დოზა) ან 40 მგ (მაღალი დოზა) ერთხელ დღე-ღამეში. სხეულის მასის

მიხედვით შერჩეული დოზით ოლმესარტანის მედოქსომილი მნიშვნელოვნად აქვეითებდა სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევას. როგორც დაბალი, ასევე მაღალი დოზით ოლმესარტანის მედოქსომილი მნიშვნელოვნად აქვეითებდა სისტოლურ არტერიულ წნევას – შესაბამისად, 6.6 და 11.9 მმ. ვწყ. სვ.-ით საწყის მაჩვენებელთან შედარებით. ეს ეფექტი ასევე აღინიშნებოდა 2 კვირიანი მოხსნის ფაზის დროს დამატებით რანდომიზებულ ჯგუფებში, როდესაც როგორც საშუალო სისტოლური, ასევე დიასტოლური არტერიული წნევა აჩვენებდა სიმპტომების სტატისტიკურად მნიშვნელოვან განახლებას პლაცებოს ჯგუფში, ოლმესარტანის მედოქსომილის ჯგუფთან შედარებით. ბავშვებსა და მოზარდებში მკურნალობა იყო ეფექტიანი, როგორც პირველადი, ასევე მეორადი ჰიპერტენზიის დროს. ისევე, როგორც მოზრდილ პაციენტებში, არტერიული წნევა შავკანიან ბავშვებსა და მოზარდებში მცირდებოდა ნაკლები ხარისხით.

იმავე კვლევაში 1-დან 5 წლამდე ასაკის ≥ 5 კგ წონის 59 პაციენტი კვლევის ღია ფაზაში იღებდა 0.3 მგ/კგ ოლმესარტანის მედოქსომილს ერთხელ დღე-ღამეში სამი კვირის განმავლობაში, შემდეგ – კვლევის ორმაგად ბრმა ფაზაში – რანდომიზებული იქნენ ოლმესარტანის მედოქსომილის ან პლაცებოს ჯგუფებში. მოხსნის შემდეგ ორი კვირის შემდეგ საშუალო სისტოლური/დიასტოლური არტერიული წნევა ქვედა წერტილში იყო 3/3 მმ ვწყ. სვ.-ით უფრო დაბალი ჯგუფში, რომლებიც რანდომიზაციის თანახმად იღებდა ოლმესარტანის მედოქსომილს; არტერიული წნევის მაჩვენებლებში აღნიშნული სხვაობა არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი (95% ნ/ი -2-დან 7-მდე / -1-დან 7-მდე).

სხვა ინფორმაცია:

აგფ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ერთდროულად გამოყენების კვლევა ჩატარდა ორ ფართომასშტაბიან, რანდომიზებულ, კონტროლირებულ კვლევაში (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone და კომბინაციაში Ramipril Global Endpoint Trial) და VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET წარმოადგენდა კვლევას, რომელიც ჩატარდა პაციენტებში ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა ან ცერებრო-ვასკულური დაავადებებით, ან ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით, რომელსაც თან ახლდა სამიზნე ორგანოს დაზიანების ნიშნები. VA NEPHRON-D წარმოადგენდა კვლევას, რომელიც ჩატარდა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის და დიაბეტური ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში.

კვლევების მონაცემებით არ გამოვლენილა მნიშვნელოვანი სასიკეთო ზემოქმედება თირკმელების ან/და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგზე და მათი მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილობაზე, მაშინ, როდესაც მონოთერაპიასთან შედარებით ადგილი ჰქონდა ჰიპერკალიემიის, თირკმელების მწვავე დაზიანების ან/და ჰიპოტონიის განვითარების მომატებულ რისკს. ფარმაცოლოგიური თვისებების მსგავსების გათვალისწინებით, აღნიშნული შედეგები ასევე გამოიყენება სხვა აგფ ინჰიბიტორებთან და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერებთან დაკავშირებით.

აგფ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ერთდროულად გამოყენება უკუნაჩვენებია დიაბეტური ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) წარმოადგენდა კვლევას, რომელიც ჩატარდა აგფ ინჰიბიტორებით ან ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერებით სტანდარტულ თერაპიაზე ალისკირენის დამატების დადებითი ეფექტის გამოსავლენად ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის და თირკმელების ქრონიკული დაავადებების, გულ-სისხლძარღვთა დაავადების, ან ორივე დაავადების მქონე პაციენტებში. აღნიშნული კვლევა შეწყდა ადრე არასასურველი შედეგების მომატებული რისკის გამო. სიკვდილობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგად და ინსულტის განვითარება უფრო ხშირი იყო ალისკირენის ჯგუფში, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში, ხოლო შეტყობინებები საყურადღებო არასასურველი მოვლენების და სერიოზული არასასურველი მოვლენების შესახებ (ჰიპერკალიემია, ჰიპოტენზია და თირკმელების ფუნქციის დარღვევა) უფრო ხშირი იყო ალისკირენის ჯგუფში, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

შეწოვა და განაწილება

ოლმესარტანის მედოქსომილი არის პროწამალი. ის სწრაფად გარდაიქმნება ფარმაკოლოგიურად აქტიურ მეტაბოლიტ ოლმესარტანად ესთერაზების მოქმედების ქვეშ ნაწლავის ლორწოვან გარსში და პორტალური სისტემის სისხლში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში აბსორბციის დროს.

პლაზმაში და გამოყოფის პროდუქტებში დაუშლელი ოლმესარტანის მედოქსომილი ან მედოქსომილური ჯგუფის გვერდითი ჯაჭვი გამოვლენილი არ არის. ტაბლეტების ფორმის ოლმესარტანის საშუალო აბსოლუტური ბიოშედლწევადობა შეადგენდა 25.6%-ს.

პლაზმაში ოლმესარტანის მაქსიმალური კონცენტრაციის საშუალო მნიშვნელობა (C_{max}) მიიღწევა შიგნით მიღებიდან დაახლოებით 2 საათში. ოლმესარტანის პლაზმური კონცენტრაცია იზრდება, დაახლოებით ხაზოვნად ერთჯერადი პერორალური დოზის 80 მგ-მდე გაზრდასთან ერთად.

საკვები ახდენს მინიმალურ გავლენას ოლმესარტანის ბიოშედლწევადობაზე, ამიტომ ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება შეიძლება საკვების მიღების მიუხედავად.

კლინიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობები ოლმესარტანის ფარმაკოკინეტიკაში სქესის მიხედვით გამოვლენილი არ არის.

ოლმესარტანი აქტიურად უკავშირდება პლაზმის ცილებს (99.7%), თუმცა სხვა ისეთ პრეპარატებთან კლინიკურად მნიშვნელოვანი კონკურენტული ურთიერთქმედების რისკი, რომლებიც აქტიურად უკავშირდება პლაზმის ცილებს, საკმაოდ დაბალია (ამის მტკიცებულებას წარმოადგენს ოლმესარტანის მედოქსომილსა და ვარფარინს შორის

კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედების არ არსებობა). ოლმესარტანი უმნიშვნელო ხარისხით უკავშირდება სისხლის უჯრედებს. ინტრავენური შეყვანის შემდეგ განაწილების საშუალო მოცულობა დაბალია (16-29 ლ).

ბიოტრანსფორმაცია და გამოყოფა

საერთო პლაზმური კლირენსი, ჩვეულებრივ, შეადგენს 1.3 ლ/სთ (ვარიაციის კოეფიციენტი 19%) და შედარებით დაბალია ღვიძლში სისხლის მიმოქცევასთან შედარებით (დაახლოებით 90 ლ/სთ). ^{14}C იზოტოპით მონიშნული ოლმესარტანის მედოქსომილის ერთჯერადად შიგნით მიღების შემდეგ, 10-16% რადიოაქტიური ნივთიერება გამოვლინდა შარდში (დიდი ნაწილი მიღებიდან 24 საათის განმავლობაში), ხოლო დარჩენილი რადიოაქტიური ნივთიერება გამოიყოფოდა განავალთან ერთად. 25.6% სისტემური შეღწევადობიდან გამომდინარე შეიძლება გამოვიანგარიშოთ, რომ აბსორბირებული ოლმესარტანის დაახლოებით 40% გამოიყოფება თირკმელების საშუალებით, ხოლო დაახლოებით 60% - ჰეპატობილიარული სისტემის საშუალებით. გამოყოფილი რადიოაქტიური ნივთიერება წარმოდგენილი იყო ოლმესარტანით. სხვა მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტი გამოვლენილი არ იყო. ნაწლავში და ღვიძლში ოლმესარტანის რეცირკულაცია მინიმალურია. ვინაიდან ოლმესარტანის დიდი ნაწილი გამოიყოფა ნაღველთან ერთად, მისი გამოყენება პაციენტებში ბილიარული ობსტრუქციით უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი 4.3).

შიგნით მრავალჯერადი მიღების შემდეგ ოლმესარტანის ნახევარგამოყოფის პერიოდი მერყეობს 10-დან 15 საათამდე. წონასწორობის მდგომარეობა მიიღწევა პირველი რამდენიმე მიღების შემდეგ, და 14 დღის განმავლობაში მრავალჯერადი მიღების შემდეგ შემდგომი აკუმულაცია არ აღინიშნებოდა. თირკმლისმიერი კლირენსი შეადგენდა დაახლოებით 0.5-0.7 ლ/სთ და არ იყო დამოკიდებული პრეპარატის დოზაზე.

ფარმაკოკინეტიკა პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფებში

ბავშვები და მოზარდები:

ოლმესარტანის ფარმაკოკინეტიკის კვლევა ჩატარდა ჰიპერტენზიის მქონე 1-დან 16 წლამდე ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში. ოლმესარტანის გამოყოფა სხეულის მასაზე გაანგარიშებით იყო მოზრდილი პაციენტების ანალოგიური.

მონაცემები ფარმაკოკინეტიკის შესახებ თირკმლის უკმარისობის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში არ არსებობს.

ხანდაზმული პაციენტები (65 წლის ან უფროსი ასაკის):

ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში AUC მაჩვენებელი წონასწორობის მდგომარეობაში ხანდაზმული (65-75 წლის) და მოხუცებულობის ასაკის (≥ 75 წლის) პაციენტებში შესაბამისად უფრო მაღალია 35%-ით და 44%-ით, უფრო ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით. აღნიშნული, ნაწილობრივ მაინც, შეიძლება დაკავშირებული იყოს თირკმელების ფუნქციის საერთო დაქვეითებასთან პაციენტების ამ ჯგუფში.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა:

თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში AUC მაჩვენებელი წონასწორულ მდგომარეობაში გაიზარდა 62%, 82% და 179%-ით შესაბამისად, თირკმელების მსუბუქი, საშუალო ხარისხის სიმძიმის და მძიმე დარღვევების შემთხვევაში, ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:

შიგნით ერთჯერადი მიღების შემდეგ ოლმესარტანის AUC მაჩვენებლები 6%-ით და 65%-ით უფრო მაღალი იყო პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის, შესაბამისად, მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევებით, საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით. ოლმესარტანის შეუკავშირებელი ფრაქცია მიღებიდან 2 საათის შემდეგ ჯანმრთელ მოხალისეებში, ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევების მქონე პაციენტებში შესაბამისად შეადგენდა 0.26%, 0.34% და 0.41%-ს. მრავალჯერადი მიღებისას ოლმესარტანის AUC საშუალო მაჩვენებელი ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევების მქონე პაციენტებში იყო დაახლოებით 65%-ით უფრო მაღალი, საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში და ჯანმრთელ მოხალისეებში ოლმესარტანის C_{max} საშუალო მნიშვნელობები იყო მსგავსი. ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში ოლმესარტანის მედოქსომილის ფარმაკოკინეტიკური თვისებების კვლევა ჩატარებული არ არის (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან

ნაღვლის მჟავების შემაკავშირებელი სამკურნალო საშუალება კოლესეველამი:

40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 3750 მგ კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის ერთდროულად მიღება კვლევაში მონაწილე ჯანმრთელ პირებში იწვევდა ოლმესარტანის C_{max} შემცირებას 28%-ით და მისი AUC შემცირებას 39%-ით. უფრო ნაკლები ზემოქმედება, C_{max} და AUC დაქვეითება შესაბამისად 4% და 15%-ით აღინიშნა ოლმესარტანის მედოქსომილის დანიშვნისას კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე 4 საათით ადრე.

ოლმესარტანის ნახევარგამოყოფის დრო შემცირდა 50-52%-ით მიუხედავად იმისა, დაინიშნა თუ არა პრეპარატები ერთდროულად, თუ ოლმესარტანი მიიღებოდა კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე 4 საათით ადრე (იხ. პარაგრაფი 4.5).

5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური კვლევების შედეგები

ვირთაგვებსა და ძაღლებზე ჩატარებულ ქრონიკული ტოქსიურობის კვლევებში ოლმესარტანის მედოქსომილის ეფექტები იყო AT₁ რეცეპტორის სხვა ანტაგონისტების და აგფ ინჰიბიტორების მსგავსი: სისხლში შარდოვანისა (BUN) და კრეატინინის კონცენტრაციის მომატება (თირკმელებში ფუნქციური ცვლილებების შედეგად, რომლებიც გამოწვეულია AT₁ რეცეპტორების ბლოკირებით); გულის მასის შემცირება; ერითროციტული პარამეტრების შემცირება (ერიტროციტების, ჰემოგლობინის,

ჰემატოკრიტის კონცენტრაცია); თირკმელების დაზიანების ჰისტოლოგიური ნიშნები (თირკმლის ეპითელიუმის რეგენერაციის კერები, ბაზალური მემბრანის გამკვრივება, თირკმლის არხების გაფართოება). ეს არასასურველი მოვლენები, რომლებიც გამოწვეულია ოლმესარტანის მედოქსომილის ფარმაკოლოგიური მოქმედებით, ასევე გვხვდებოდა AT₁ რეცეპტორის სხვა ანტაგონისტების და აგფ ინჰიბიტორების წინაკლინიკურ კვლევებში, და მათი შესუსტება შეიძლება შეიგნით ნატრიუმის ქლორიდის ერთდროულად მიღების გზით.

ცხოველების ორივე სახეობაში აღინიშნა პლაზმაში რენინის მომატებული აქტივობა და თირკმელების იუქსტაგლომერული უჯრედების ჰიპერტროფია/ჰიპერპლაზია. ამ ცვლილებებს, რომლებიც წარმოადგენს აგფ ინჰიბიტორების კლასის და AT₁ რეცეპტორის სხვა ანტაგონისტების ტიპურ ეფექტს, როგორც ჩანს, არ აქვს კლინიკური მნიშვნელობა.

AT₁ რეცეპტორის სხვა ანტაგონისტების მსგავსად, ოლმესარტანის მედოქსომილი ზრდის ქრომოსომების გახლეჩის სიხშირეს უჯრედების კულტურაში *in vitro*. თუმცა, მსგავსი ეფექტები არ იყო აღნიშნული რამდენიმე კვლევაში *in vivo*, სადაც ოლმესარტანის მედოქსომილს იყენებდნენ შიგნით, ძალიან მაღალი დოზებით, 2000 მგ-მდე/კგ-ც კი. ზოგადად, გენოტოქსიკურობის ყოველმხრივი კვლევის მონაცემები მეტყველებს იმაზე, რომ ოლმესარტანის გენოტოქსიკური მოქმედება კლინიკური გამოყენებისას ნაკლებად სავარაუდოა.

არ არის აღნიშნული ოლმესარტანის მედოქსომილის კანცეროგენული მოვლენები ვირთაგვებზე ჩატარებულ ორწლიან კვლევებში და ტრანსგენურ თაგვებზე ჩატარებულ ორ ექვსთვიან კვლევაში.

ვირთაგვების რეპროდუქციის ორგანოების მიმართ ტოქსიკურობის კვლევებში ოლმესარტანის მედოქსომილი არ ახდენდა გავლენას ფერტილობაზე, ასევე ტერატოგენულ მოქმედებაზე. ისევე, როგორც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების შემთხვევაში, ოლმესარტანის მედოქსომილის ექსპოზიციის შემდეგ შთამომავლობის გადარჩენის მაჩვენებელი იყო დაქვეითებული, ხოლო ძუ ჯიშებში, რომლებიც პრეპარატს იღებდნენ ორსულობის გვიან ეტაპზე და ლაქტაციის პერიოდში, აღინიშნებოდა თირკმლის მენჯის დილატაცია. ისევე, როგორც სხვა ჰიპოტენზიური პრეპარატები, ოლმესარტანის მედოქსომილი უფრო ტოქსიკური იყო მაკე ბოცვრებისთვის, ვიდრე მაკე ვირთაგვებისთვის, თუმცა ამავდროულად არ ახდენდა ფეტოტოქსიურ მოქმედებას.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ტაბლეტის ბირთვი

მიკროკრისტალური ცელულოზა

ლაქტოზის მონოჰიდრატი

ჰიდროქსიპროპილცელულოზა

ჰიდროქსიპროპილცელულოზა დაბალჩანაცვლებული

მაგნიუმის სტეარატი

ტაბლეტის გარსი

ტიტანის დიოქსიდი (E171)

ტალკი

ჰიპრომელოზა

6.2 შეუთავსებლობა

ხელმისაწვდომი არ არის.

6.3 ვარგისობის ვადა

3 წელი.

6.4 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები შენახვისას

მოცემული სამკურნალო საშუალება შენახვის განსაკუთრებულ პირობებს არ საჭიროებს.

6.5 შეფუთვა და შიგთავსი

პირველადი შეფუთვა: ალუმინი/ალუმინის ბლისტერი.

შეფუთვა აპკიანი გარსით დაფარული 28 ტაბლეტით.

6.6 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები უტილიზაციისას

სპეციალური მოთხოვნები არ არის.

7. სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი

მენარინი ინტერნეშნლ ოპერეიშნზ ლუქსემბურგი ს.ა.

დე ლა გარეს გამზირი 1

L-1611 ლუქსემბურგი

ლუქსემბურგი

8. სავაჭრო ლიცენზიის ნომერი

9. პირველი რეგისტრაციის/ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი

9. მოცემული ტექსტის (ნაწილობრივ) გადახედვის თარიღი

08.2018

ბეჭედდასმულია (ბერლინ-ჰემი აგ მენატინი; გლინიკერ ვეგ 125, 12489 ბერლინი; ტელ.: 030/ 67 07-0, ფაქსი: 030/67 0727 77)

თარგმანი ინგლისურიდან ქართულ ენაზე სწორია

მთარგმნელი: ელმირა არუთინიანი