

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

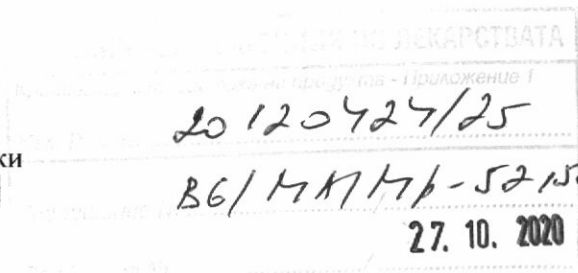
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg филмирани таблетки

Co-Olimestra 40 mg/12.5 mg film-coated tablets

Co-Olimestra 40 mg/25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

40 mg/12,5 mg филмирани таблетки са: бели до почти бели, кръгли филмирани таблетки, с релефно обозначение С3 от едната страна на таблетката, с диаметър 12 mm

40 mg/25 mg филмирани таблетки са: бели до почти бели, овални двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, с размери 15 mm x 8 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинациите с фиксирана доза Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са показани при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg или 40 mg/25 mg е една таблетка на ден.

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно само с олмесартан медоксомил 40 mg.

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от комбинация с фиксирана доза Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg.



За удобството на пациенти приемащи олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в отделни таблетки, те могат да се заменят с Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и Ко-Олиместра 40 mg/25 mg, съдържащи същите дози на лекарствените вещества.

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и Ко-Олиместра 40 mg/25 mg могат да бъдат приемани със или без храна.

Старческа възраст (на възраст 65 или повече години)

При пациенти в старческа възраст се препоръчва една и съща доза от комбинацията както при възрастни.

Необходимо е внимателно мониториране на кръвното налягане.

Бъбречно увреждане

Когато Ко-Олиместра е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).

Поради ограниченият опит на прилагане на по-високи дози при тази група от пациенти максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, като е препоръчителен периодичен мониторинг.

Поради това Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и Ко-Олиместра 40 mg/25 mg е противопоказан при всички стадии на бъбречно увреждане (виж точки 4.3, 4.4, 5.2).

Чернодробно увреждане

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 5.2). Препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция при пациенти с чернодробно увреждане, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, се препоръчва първоначална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно, като максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Поради това Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 5.2), както и при холестазата и жлъчна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg при деца и юноши под 18 години не е установена. Няма на разположение налични данни.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества (виж точка 6.1) или към други вещества, производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт сулфонамидно производно).

Бъбречно увреждане (виж точки 4.4 и 5).



Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

Умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция (виж точка 5.2).

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

Едновременната употреба на Ко-Олиместра 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 обемен дефицит

При пациенти с обемен или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид.

Други състояния, активиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при тежка застойна сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, води до остра хипотония, азотемия, олигоурия или, рядко, остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек, приложението на лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да доведе до повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане или бъбречна трансплантация

Не се препоръчва приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. 4.3).

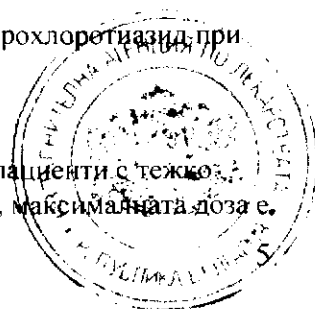
Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от $30 - 60 \text{ ml/min}$) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Въпреки това, при такива пациенти комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ и $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$, трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, креатинин и стойностите на пикочната киселина. Азотемия, свързана с приема на тиазидни диуретици може да възникне при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако е на лице прогресивно бъбречно увреждане, необходима е внимателна преоценка на лечението, като основно трябва да се обмисли прекъсване на лечението с диуретици.

Поради това комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ и $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ е противопоказана при всички стадии на бъбречно увреждане (виж точка 4.3).

Няма опит от приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид при пациенти с наскоро извършена трансплантация.

Чернодробно увреждане

Към момента няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, максималната доза е



20 mg олмесартан медоксомил. Освен това, малки промени във водно-електролитния баланс по време на лечението с тиазиди могат да предизвикат чернодробна кома при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб. Затова трябва да се използва комбинация олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказано (вж. точки 4.3, 5.2).

Изисква се повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

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

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм по принцип не отговарят на лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система. Ето защо при тези пациенти не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи корекция на дозата на инсулина или пероралните антидиабетни лекарства (вж. точка 4.5). По време на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите са нежелани лекарствени реакции, за които е известно, че са свързани с терапия с тиазиден диуретик.

Може да възникне хиперурикемия или може да се обостри подагра при някои пациенти в резултат от лечението с тиазиди.

Електролитен дисбаланс

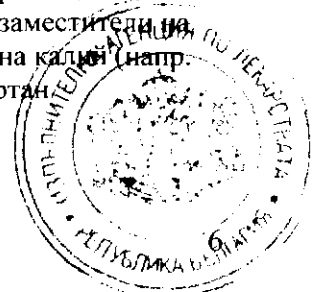
Както при всеки пациент, получаващ диуретична терапия, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат дисбаланс на течностите или електролитите (хиперкалцемиа, хипокалемиа, хипонатриемия, хипомагнезиемиа и хипохлоремична алкалоза).

Предупредителните признаци на задръжка на течности или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8) .

Рискът от хипокалиемиа е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти, с усилена диуреза, при пациенти, които получават неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди или АКТХ (вж. раздел 4.5).

Обратно, поради антагонизъм на ангиотензин-II рецепторите (AT1) чрез съставката олмесартан медоксомил от комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да възникне хиперкалиемиа, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се адекватно проследяване на серумния калий при пациенти с риск. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин), трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).



Няма доказателства, че олмесартан медоксомил може да намали или предотврати хипонатриемията, индуцирана от диуретиците. Дефицитът на хлор обикновено е лек и обикновено не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвика интермитентно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Хиперкалциемията може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат преустановени преди провеждането на тестовите за паращитовидната функция.

Тиазидите са показали, че увеличават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Дилуционна хипонатриемия може да възникне при едематозни пациенти в горещо време.

Литий

Подобно на други комбинации на ангиотензин-II-рецепторни антагонисти и хидрохлоротиазид, не се препоръчва едновременното приложение на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с литий (вж. раздел 4.5).

Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана 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, трябва да се изключи друга етиология. Трябва да се има предвид прекъсване на приема на олмесартан медоксомил в случаи, при които не е установена друга етиология. В случаи, когато симптомите изчезнат и шпру-подобна ентеропатия е доказана с биопсия, лечението с олмесартан медоксомил не трябва да се започва отново.

Етнически особености

Подобно на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на олмесартан медоксомил върху кръвното налягане при чернокожи пациенти е по-слаб, в сравнение с останалите пациенти, което най-вероятно се обяснява с ниските нива на ренин при чернокожите хипертензивни пациенти.

Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен резултат при анти-допинг тест.

Бременност

Прилагането на ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) не трябва да започва по време на бременност. Освен, ако продължителната терапия с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) не се смята за жизнено необходима, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) трябва незабавно да се преустанови и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

Както при всяко антихипертензивно лекарство, силното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или атеросклероза на мозъчните съдове може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.



Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без предходна анамнеза за алергия или бронхиална астма, но е по-вероятно да се развият при тези с такава анамнеза.

При употребата на тиазидни диуретици се съобщават екзацербации или активиране на лупус еритематодес.

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.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на на лекарствения продукт, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид:

Едновременно приложение не се препоръчва с

Литий



При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин- II рецепторни антагонисти е наблюдавано обратимо повишение на серумния литий и токсичността му. Освен това, бъбречният клирънс на литий се редуцира от тиазиди и в резултат на това рискът от литиева токсичност се повишава. Ето защо не се препоръчва едновременното приложение на литий с комбинациите олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

Едновременната употреба изисква повишено внимание

Баклофен

Може да настъпи засилване на антихипертензивното действие.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

Когато ангиотензин II рецепторните антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и лекарства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно развитие на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Следователно, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Едновременната употреба, която да бъде взета под внимание

Амифостин:

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Други антихипертензивни лекарства:

Може да се засили понижаващия кръвното налягане ефект на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти:

Може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония.

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил:

Едновременната употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното използване 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, ACE-инхибитори) може да доведе до повишаване на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако лекарствен продукт, който повлиява калиевите нива трябва да се предписва в комбинация с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониторинг на плазмените нива на калий.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)



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).

Колесевелам, лекарство, което се свързва с жлъчните киселини

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

Допълнителна информация

След лечение с антиациди (алуминиево- магнезиев хидроксид) са наблюдава лека понижаване на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин.

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил и правастатин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на нито един от компонентите при здрави индивиди.

Олмесартан няма клинично значим инхибиторен ефект върху човешките цитохром Р450 ензими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ин витро, и няма или има минимални индуциращи ефекти при плъхове върху действието на цитохром Р450. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизиращи от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.

Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид:

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:

Калий-понижаващия ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да се потенцира от едновременното приложение на други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретичния диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Затова не се препоръчва едновременното им приложение.

Едновременното приложение, което изисква повишено внимание

Калциеви соли:

Тиазидните диуретици могат да повишат серумните нива на калций, поради намалена екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, серумните нива на калций трябва да бъдат проследявани и дозата на калций съответно да се коригира.

Холестирамин и коlestиполови смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обмениващи смоли.

Дигиталисови гликозиди:

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да благоприятстват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.



Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушенията на калий в серума:

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато се прилага олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти, които се повлияват от промяната в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и следните torsades de pointes (камерна тахикардия) - индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици). Хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

- Клас IA антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуороперазин, циаметазин, сулпирид, султоприд, амисулпирид, триаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV).

Недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин):

Ефектът на недеполяризиращите скелетни мускулни релаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден):

Повишават бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарства и инсулин):

Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Метформин:

Метформин трябва да се използва с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид:

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да бъде засилен от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин):

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

Лекарствени продукти, използвани при лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол):

Може да се наложи корекция на дозировката на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на пикочната киселина в серума. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазиди може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин:

Тиазидите могат да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Цитотоксични агенти (напр. циклофосфамид, метотрексат):

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да засилят техните миелосупресивни ефекти.

Салицилати:



В случай на високи дози салицилати, хидрохлоротиазид може да усилва токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа:

Налице са изолирани съобщения за хемолитична анемия, настъпващи при едновременна употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин:

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.

Тетрациклини:

Едновременното приложение на тетрациклини и тиазиди повишава риска от тетрациклин-индуцираното повишаване на уреята. Това взаимодействие вероятно не се отнася за доксициклин.

4.6 Фиртилитет, бременост и кърмене

Бременост (виж раздел 4.3)

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран продукт по време на бременност, употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказано по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил

Използването на AIIPA не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан е противопоказано през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA), може да се предположат подобни рискове и за този клас активни вещества. Ако продължаващата терапия с AIIPA се счита за необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIPA трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с AIIPA през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (отслабена бъбречна функция, олигохидрамниони, забавяне на осификацията на черепа) и токсичност върху новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също 5.3).

Ако има експозиция на AIIPA от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали AIIPA, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вижте също точка 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър, е ограничен. Проучванията върху животни са недостатъчни.



Хидрохлоротиазид, преминава през плацентата. Съдейки по фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Олмесартан медоксомил

Тъй като няма налична информация относно използването на Ко-Олимефра по време на кърменето, Ко-Олимефра не се препоръчва и алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърменето, е за предпочитане, особено при кърмещи новородено или недоносено дете.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират продукцията на мляко.

Употребата на Ко-Олимефра не се препоръчва през периода на кърмене. Ако Ко-Олимефра се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Виене на свят или умора могат да се появят при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, които могат да нарушат способността да се реагира.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

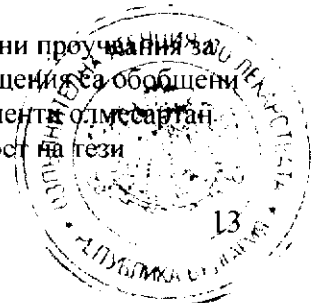
Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечението с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са главоболие (2,9 %), замаяване (1,9%) и умора (1,0%).

Хидрохлоротиазид може да предизвика или засили отделянето на течности, което може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg, като комбинация от високи дози е изследвана при клинични проучвания при 3 709 пациенти, получаващи олмесартан медоксомил в комбинация.

В допълнение нежелани реакции, докладвани при фиксирана дозова комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в ниски дози 20 mg/12,5 mg и 20 mg/ 25 mg могат да бъдат потенциални нежелани реакции с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

Нежеланите реакции от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в клинични проучвания за безопасност след издаването на разрешението за употреба и спонтанни съобщения са обобщени в таблицата по-долу, както и нежеланите реакции от индивидуалните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, на базата на познатия профил на безопасност на тези вещества.



Следната терминология е използвани с цел да се класифицират нежеланите реакции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

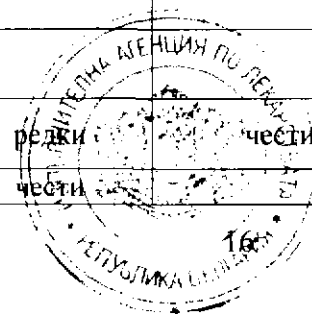
MedDRA Система орган клас	Нежелани реакции	Честота		
		комбинацията олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид	Олмесартан	HCTZ
Инфекции и инфестации	Сиаладенит			редки
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) ¹			с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			редки
	Потискане на костния мозък			редки
	Хемолитична анемия			редки
	Левкопения			редки
	Неутропения/Агранулоцитоза			редки
	Тромбоцитопения		нечести	редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		нечести	нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия			нечести
	Гликозурия			чести
	Хиперкалциемия			чести
	Хиперхолестеролемия	нечести		много чести
	Хипергликемия			чести
	Хиперкалиемия		редки	
	Хипертриглицеридемия	нечести	чести	много чести
	Хиперурикемия	нечести	чести	много чести
	Хипохлоремия			чести
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Хипокалиемия			чести
	Хипомагниземия			чести
	Хипонатриемия			чести
	Хиперамилаземия			чести
Психиатрични нарушения	Апатия			редки
	Депресия			редки
	Безпокойство			редки
	Нарушения на съня			редки
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			чести
	Конвулсии			редки
	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)	редки		
	Замайване/примайване	чести	чести	чести
	Главоболие	чести	чести	редки
	Загуба на апетит			нечести



	Парестезия			редки
	Замайване при изправяне	нечести		
	Сънливост	нечести		
	Синкоп	нечести		
Нарушения на очите	Намалено слъзоотделяне			редки
	Временно замъгляване на зрението			
	Влошаване на съществуващо късогледство			нечести
	Ксантопсия			редки
	Хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	нечести	нечести	редки
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		нечести	
	Сърдечни аритмии			редки
	Палпитации	нечести		
Съдови нарушения	Емболизъм			редки
	Хипотония	нечести	редки	
	Некротичен ангиит (васкулит, кожен васкулит)			редки
	Ортостатична хипотония	нечести		нечести
	Тромбози			редки
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Бронхит		чести	
	Кашлица	нечести	чести	
	Диспнея			редки
	Интерстициална пневмония			редки
	Фарингит		чести	
	Пулмонаран едем			редки
	Респираторен дистрес			нечести
	Ринит		чести	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	нечести	чести	чести
	Запек			чести
	Диария	нечести	чести	чести
	Диспепсия	нечести	чести	
	Дразнене на стомаха			чести
	Гастроентерит		чести	
	Метеоризъм			чести
	Гадене	нечести	чести	чести
	Панкреатит			редки
	Паралитичен илеус			много редки
	Повръщане	нечести	нечести	чести
	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		много редки	
Хепато-билиарни нарушения	Остър холецистит			редки
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		нечести	
	Анафилактична кожна реакция			редки
	Ангиедем	редки		редки
	Кожни реакции, подобни на			редки



	лупус еритематодес			
	Екзема	нечести		
	Еритема			нечести
	Екзантема		нечести	
	Реакции на фоточувствителност			нечести
	Пруритус		нечести	нечести
	Пурпура			нечести
	Обрив	нечести	нечести	нечести
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес			редки
	Токсична епидермална некролиза			редки
	Уртикария	редки	нечести	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	нечести		
	Артрит		чести	
	Болки в гърба	нечести	чести	
	Мускулни спазми	нечести	редки	
	Мускулна слабост			редки
	Миалгия	нечести	нечести	
	Болка в крайниците	нечести		
	Парези			редки
	Скелетни болки		чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	редки	редки	
	Хематурия	нечести	чести	
	Интерстициален нефрит			редки
	Бъбречна недостатъчност		редки	
	Бъбречна дисфункция			редки
	Инфекции на пикочните пътища		чести	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Ерекtilна дисфункция	нечести		нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	чести	нечести	
	Болка в гърдите	чести	чести	
	Оток на лицето		нечести	
	Умора	чести	чести	
	Треска			редки
	Грипоподобни симптоми		чести	
	Летаргия		редки	
	Физическо неразположение	редки	нечести	
	Болка		чести	
	Периферен едем	чести	чести	
Изследвания	Повишаване на аланин трансферазата	нечести		
	Повишаване на аспартат аминотрансферазата	нечести		
	Повишаване на калций в кръвта	нечести		
	Повишаване на креатинин в кръвта	нечести		
	Повишаване на креатинин			



	фосфокиназата в кръвта			
	Повишаване на глюкозата в кръвта	нечести		
	Понижаване на хематокрит в кръвта	редки		
	Понижаване на хемоглобина в кръвта	редки		
	Повишаване на липидите в кръвта	нечести		
	Понижаване на калций в кръвта	нечести		
	Повишаване на калий в кръвта	нечести		
	Повишаване на уреа в кръвта	нечести	чести	чести
	Повишаване на карбамиден азот в кръвта	редки		
	Повишена пикочна киселина в кръвта	редки		
	Повишаване на гама глутамил трансфераза	нечести		
	Повишаване на чернодробните ензими.		чести	

¹ Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани по време с приема на ангиотензин II рецепторни блокери. Причинно-следствена връзка, обаче, не е установена.

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

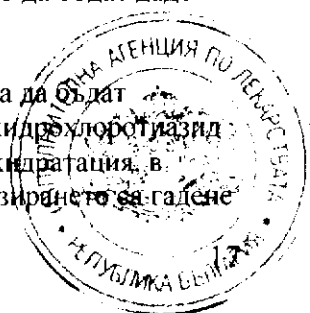
Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за ефектите или лечението при предозиране на комбинациите олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да се следи отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Мерките зависят от времето на приемането и тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечението на предозиране. Серумните електролити и креатинин трябва да бъдат проследявани по-често. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и спешно да бъдат дадени заместители на солта и обема.

Най-вероятните прояви при предозиране на олмесартан медоксомил се очаква да бъдат хипотония и тахикардия, може да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат от прекомерна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозирането са галене



и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да предизвика сърдечни аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарствени продукти.

Няма налична информация дали олмесартан и хидрохлоротиазид могат да се отстранят чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA08.

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Ко-Олимефра е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите по-отделно.

Дозирането веднъж дневно на Ко-Олимефра осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане над 24-часовия дозов интервал.

Олмесартан медоксомил е перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата 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 AT1 в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм 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 причинява дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибануд 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. Еднократното 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 артериално 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 заболяемостта е все още неизвестен.

Рандомизирано клинично проучване (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4 447 пациенти с диабет тип II, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор изследва дали лечението с олмесартан би могло да забави появата на микроалбуминурия. По време на средния период на проследяване от 3,2



години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на АСЕ-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери.

За първичната крайна цел проучването показва значително намаляване на времето за поява на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбунурия.

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

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

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

Хидрохлоротиазид е тиазиден инхибитор. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е изяснен напълно.

Тиазидите повлияват тубулните механизми на бъбреците за реабсорбция на електролити, пряко увеличават отделянето на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. В резултат на диуретичното действие на хидрохлоротиазид се намалява плазменият обем, повишава се активността на плазмения ренин и се повишава секрецията на алдостерон с последващо увеличение на отделянето в урината на калий и бикарбонати и намаляване на нивата на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка се медира от ангиотензин II и затова едновременно приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист има тенденция да намали загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици. При приложение на хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва около 4 часа след приема, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Епидемиологичните проучвания са показали, че при дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид монотерапия се намаляват риска от сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид има адитивно действие върху понижаване на кръвното налягане, което превишава това на отделните компоненти.



При обобщени плацебо-контролирани проучвания, приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg води до понижаване на систолно/диастолно кръвното налягане с минимума от 12/7 mmHg, и 16/9 mmHg., съответно в сравнение с плацебо.

Приложението на 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид при пациенти, които са недостатъчно контролирани с монотерапия с олмесартан медоксомил 20 mg дава допълнително понижаване на 24-часовото систолно/диастолно артериално налягане в сравнение с изходните стойности, измерени при амбулаторно мониториране на артериалното налягане от 7/5 mmHg, и 12/7 mmHg, съответно, в сравнение с монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнителното понижаване на средните стойности на систолното/диастолно артериалното налягане в сравнение с началото, са измерени условно, и са 11/10 mmHg, и 16/11 mmHg, съответно.

Ефективността на комбинацията олмесартан/хидрохлортиазид се поддържа при продължително (една година) лечение. Спиране на терапията с олмесартан медоксомил със или без съпътстващо приложение на хидрохлортиазид не е довело до рибануд хипертония.

Комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е проучвана в три клинични изпитвания, включващи 1482 пациенти с хипертония.

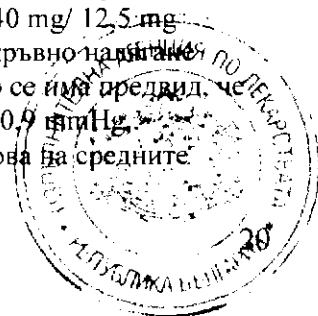
Едно двойно-сляпо проучване за лечение на есенциална хипертония оценява ефективността на комбинираната терапия с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg в сравнение с монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил като понижаването на диастолното кръвно налягане в седнало положение е първичния параметър за ефикасност. Сistolното/диастолното артериално налягане е понижено с 31,9/18,9 mmHg, в групата на комбинирана терапия в сравнение с 26,5/15,8 в групата на монотерапия ($p < 0,0001$), след 8 седмици от лечението.

Двойно-сляпо проучване, но без контролирана втора фаза, с титриращо повишаване на дозата на тези, които не са повлияли от монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, към фиксирана комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/ 12,5 mg, както и от фиксирана комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/ 12,5 mg към фиксирана комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg е довело до по-нататъшно съответното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане, като по този начин се потвърждава, че титриращото повишаване на дозата е клинично значим начин за подобряване на контрола на кръвното налягане.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността на добавянето на хидрохлоротиазид при лечението на пациенти, които не са адекватно контролирани, след 8 седмици на лечение с монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg. Пациентите или са продължили с монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg или са получили допълнително хидрохлоротиазид 12,5 mg или съответно 25 mg за още 8 седмици. Четвъртата група е рандомизирана да получават фиксирана комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/ 12,5 mg.

Добавянето на хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg води до по-нататъшно понижаване на систолно/диастолното артериално налягане с 5./3,4 mmHg, ($p < 0,0001$) и 7,4/5.3 mmHg, ($p < 0,0001$), съответно, в сравнение с олмесартан медоксомил 40 mg терапия.

Едно сравнение между пациенти, лекувани с комбинация с фиксирана доза олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/ 12,5 mg и пациенти, получаващи 40 mg/ 12,5 mg показва статистически значима разлика в понижаването на систоличното кръвно налягане от 2,6 mmHg, в полза на комбинацията с по-високата доза ($p = 0,0255$) като се има предвид, че при понижаване на диастолното кръвно налягане се наблюдава разлика от 0,9 mmHg. Амбулаторното мониториране на артериалното налягане (ABPM), въз основа на средните



промени на данни за 24-часа, дневно и нощно диастолично и систолично кръвно налягане потвърди резултатите от конвенционалното измерване на кръвното налягане.

Друго двойно-сляпо, рандомизирано проучване сравнява ефективността на комбинираното лечение с фиксираната комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и в комбинация с фиксирана доза на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg при пациенти с неадекватно контролирано кръвно налягане след 8 седмично лечение с олмесартан медоксомил 40 mg.

След 8 седмици комбинирана терапия систолното/диастолното артериално налягане, са значително понижени в сравнение с изходните стойности от 17,1/10,5 mmHg, в групата с комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и 17,4/11,2 mmHg, в групата с комбинация с фиксирана доза на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима при прилагане на конвенционално измерване на кръвното налягане, което може да бъде обяснено от познатия равен ефект на отговор към дозата при ангиотензин II рецепторните антагонисти като олмесартан медоксомил.

Въпреки това, клинично значима и статистически значима разлика в полза на фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg в сравнение с фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg се наблюдава при средните 24-часови стойности на систолното и диастолното кръвно налягане при дневно и нощно амбулаторно мониториране на артериалното налягане.

Антихипертензивният ефект на фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид е подобен при всички, независимо от възрастта, пола или диабетния статус.

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

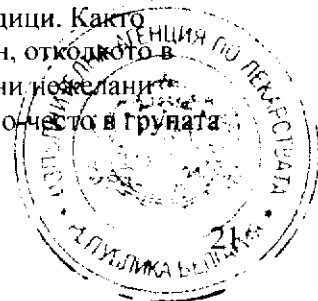
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на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

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други 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. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил:

Олмесартан медоксомил е пролекарство. При резорбиране от гастроинтестиналния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и в порталното кръвообращение. В плазмата или екскретите не се открива активност на интактен олмесартан медоксомил или интактни странични вериги на медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан, приложен под формата на таблетки е 25,6 %.

Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват почти линейно с нарастващи еднократни перорални дози до около 80 mg.

Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и затова олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими полово-зависими разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените белтъци (99,7 %). Въпреки това, възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на олмесартан с други лекарства, свързващи се във висока степен с плазмените белтъци, чрез изместване от местата за свързване, е ниска. Това се потвърждава от липсата на клинично-значими взаимодействия между олмесартан медоксомил и варфарин. Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е малък (16-29 l).

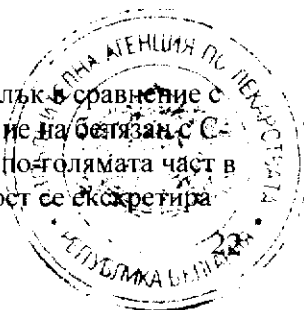
Хидрохлоротиазид

След перорално приложение на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в комбинация, средното време на пиковите концентрации на хидрохлоротиазид е от 1,5 до 2 часа след приема. Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини 68% и има обем на разпределение 0,83 - 1,14 l/kg.

Биотрансформация и екскреция

Олмесартан медоксомил

Обикновено общият плазмен клирънс е 1,3 l/h (CV, 19 %) и е сравнително малък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След еднократно перорално приложение на олмесартан медоксомил, 10-16 % от радиоактивността се открива в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението), а остатъкът от откритата радиоактивност се екскретира



във фецеса. Имайки предвид системната наличност от 25,6 %, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира и чрез бъбречна екскреция (около 40 %) и чрез хепато-билиарна екскреция (около 60 %). Цялото количество радиоактивност е идентифицирано като олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентерохепталният метаболизъм на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозране. Равновесните стационарни плазмени концентрации се достигат след първите няколко дози и след 14 дни многократно дозиране не се наблюдава допълнителна акумулация. Бъбречният клирънс е около 0,5 - 0,7 l/h и е независим от дозата.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти изцяло в непроменена форма. Приблизително 60% от перорално приложената доза се елиминира в урината в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е 10 – 15 часа.

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид се намалява с около 20% при едновременно приложение с олмесартан медоксомил, но това леко понижение не е от клинично значение. Кинетиката на олмесартан не се повлиява от едновременното приложение на хидрохлоротиазид.

Фармакокинетика при специфични групи

Пациенти в старческа възраст (над 65 години):

При хипертоници, AUC на олмесартан в равновесно състояние се увеличава с около 35 % при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44 % при много възрастни пациенти (≥ 75 години), в сравнение с по-млади пациенти. (виж точка 4.2).

Ограничените данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се намалява, както при здрави така и при хипертонични пациенти в старческа възраст, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане:

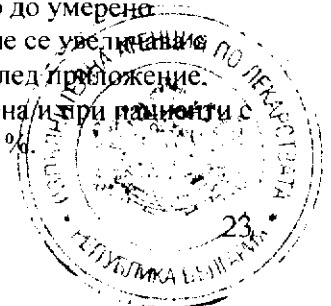
При пациенти с бъбречна недостатъчност, AUC на олмесартан при равновесно състояние се увеличава с 62 %, 82 % и 179 % съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена бъбречна функция, в сравнение със здрави контроли (вж. 4.2, 4.3, 4.4).

Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 – 60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Приложението на олмесартан медоксомил при пациенти със тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не е препоръчително.

Времето на полуживот на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане:

След еднократно перорално приложение на олмесартан при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, AUC на олмесартан в равновесно състояние се увеличава с 6 %, съответно 65 %, в сравнение със съответните здрави контроли. 2 часа след приложение несвързаният олмесартан при здрави контроли, при пациенти с леко нарушена и при пациенти с умерено нарушена чернодробна функция са съответно 0,26 %, 0,34 % и 0,41 %.



При пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е също с 65% по-висока, в сравнение със съответните здрави контроли. Средните стойности на C_{max} са сходни при пациенти с чернодробно увреждане или при здрави индивиди.

При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно е препоръчително, като максималната доза не бива да превишава 20 mg веднъж дневно. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вж. 4.2, 4.3, 4.4).

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави хора е довело до 28% намаление на C_{max} и 39% намаление на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти - 4% и 15% намаление на C_{max} и AUC съответно, са наблюдавани, ако олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.

Елиминационният полуживот на олмесартан е бил намален с 50 - 52%, независимо от това дали се прилага едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичният потенциал на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е оценен при проучвания за токсичност с повтарящо се дозиране до шест месеца при плъхове и кучета.

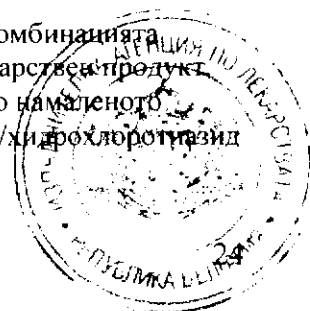
Що се отнася до всяко едно от отделните вещества и другите лекарствени продукти от този клас, основният токсикологичен прицелен орган са бъбреците. Комбинацията на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква функционални бъбречни промени (увеличаване на серумната урея и на серумния креатинин). Високи дози причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна в бъбречната хемодинамика (намалена бъбречна перфузия в резултат от хипотония с тубулна хипоксия и тубулна дегенерация на клетките). В допълнение комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване на теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти също са били наблюдавани и за други AT_1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори и те изглежда са били причинени от фармакологичното действие на високи дози на олмесартан медоксомил и изглежда да не е свързани с хората в рамките на препоръчаните терапевтични дози.

Проучванията за генотоксичност, които използват комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, както и при отделните компоненти не са показали никакви признаци на клинично значима генотоксична активност.

Канцерогенният потенциал на комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не е изследвана, тъй като няма доказателства за канцерогенни ефекти на двата отделни компонента в условията на клинична употреба.

Няма доказателства за тератогенност при мишки или плъхове, третирани с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Както се очаква от този клас лекарствени продукти, фетална токсичност е наблюдавана при плъхове, което е видно от значително намаленото фетално телесно тегло, при лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на бременността (вж. точки 4.3, 4.6).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат (E470b)

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)

Поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC фолио, Al фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всички неизползвани продукти или отпадни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки Рег. № 20120424

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg филмирани таблетки Рег. № 20120425

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



Дата на първо разрешаване: 23.08.2012
Дата на последно подновяване: 15.05.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04 Септември 2020

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



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

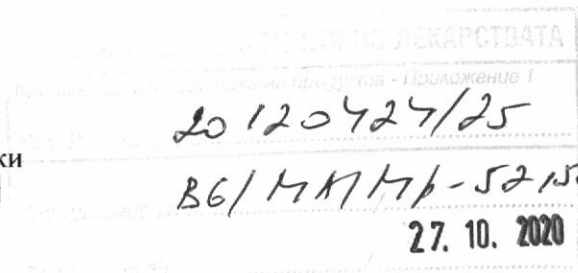
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg филмирани таблетки

Co-Olimestra 40 mg/12.5 mg film-coated tablets

Co-Olimestra 40 mg/25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

40 mg/12,5 mg филмирани таблетки са: бели до почти бели, кръгли филмирани таблетки, с релефно обозначение С3 от едната страна на таблетката, с диаметър 12 mm

40 mg/25 mg филмирани таблетки са: бели до почти бели, овални двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, с размери 15 mm x 8 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинациите с фиксирана доза Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са показани при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg или 40 mg/25 mg е една таблетка на ден.

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно само с олмесартан медоксомил 40 mg.

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от комбинация с фиксирана доза Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg.



За удобството на пациенти приемащи олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в отделни таблетки, те могат да се заменят с Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и Ко-Олиместра 40 mg/25 mg, съдържащи същите дози на лекарствените вещества.

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и Ко-Олиместра 40 mg/25 mg могат да бъдат приемани със или без храна.

Старческа възраст (на възраст 65 или повече години)

При пациенти в старческа възраст се препоръчва една и съща доза от комбинацията както при възрастни.

Необходимо е внимателно мониториране на кръвното налягане.

Бъбречно увреждане

Когато Ко-Олиместра е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).

Поради ограниченият опит на прилагане на по-високи дози при тази група от пациенти максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, като е препоръчителен периодичен мониторинг.

Поради това Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и Ко-Олиместра 40 mg/25 mg е противопоказан при всички стадии на бъбречно увреждане (виж точки 4.3, 4.4, 5.2).

Чернодробно увреждане

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 5.2). Препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция при пациенти с чернодробно увреждане, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, се препоръчва първоначална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно, като максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Поради това Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 5.2), както и при холестазата и жлъчна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg при деца и юноши под 18 години не е установена. Няма на разположение налични данни.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества (виж точка 6.1) или към други вещества, производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт сулфонамидно производно).

Бъбречно увреждане (виж точки 4.4 и 5).



Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

Умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция (виж точка 5.2).

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

Едновременната употреба на Ко-Олиместра 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 обемен дефицит

При пациенти с обемен или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид.

Други състояния, активиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при тежка застойна сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, води до остра хипотония, азотемия, олигоурия или, рядко, остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек, приложението на лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да доведе до повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане или бъбречна трансплантация

Не се препоръчва приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. 4.3).

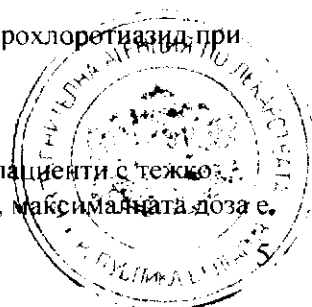
Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от $30 - 60 \text{ ml/min}$) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Въпреки това, при такива пациенти комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ и $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$, трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, креатинин и стойностите на пикочната киселина. Азотемия, свързана с приема на тиазидни диуретици може да възникне при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако е на лице прогресивно бъбречно увреждане, необходима е внимателна преоценка на лечението, като основно трябва да се обмисли прекъсване на лечението с диуретици.

Поради това комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ и $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ е противопоказана при всички стадии на бъбречно увреждане (виж точка 4.3).

Няма опит от приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро извършена трансплантация.

Чернодробно увреждане

Към момента няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, максималната доза е



20 mg олмесартан медоксомил. Освен това, малки промени във водно-електролитния баланс по време на лечението с тиазиди могат да предизвикат чернодробна кома при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб. Затова трябва да се използва комбинация олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказано (вж. точки 4.3, 5.2).

Изисква се повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

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

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм по принцип не отговарят на лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система. Ето защо при тези пациенти не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи корекция на дозата на инсулина или пероралните антидиабетни лекарства (вж. точка 4.5). По време на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите са нежелани лекарствени реакции, за които е известно, че са свързани с терапия с тиазиден диуретик.

Може да възникне хиперурикемия или може да се обостри подагра при някои пациенти в резултат от лечението с тиазиди.

Електролитен дисбаланс

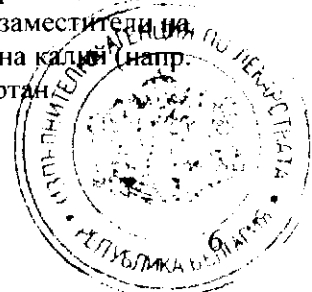
Както при всеки пациент, получаващ диуретична терапия, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат дисбаланс на течностите или електролитите (хиперкалцемиа, хипокалемиа, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза).

Предупредителните признаци на задръжка на течности или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8) .

Рискът от хипокалиемиа е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти, с усилена диуреза, при пациенти, които получават неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди или АКТХ (вж. раздел 4.5).

Обратно, поради антагонизъм на ангиотензин-II рецепторите (AT1) чрез съставката олмесартан медоксомил от комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да възникне хиперкалиемиа, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се адекватно проследяване на серумния калий при пациенти с риск. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин), трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).



Няма доказателства, че олмесартан медоксомил може да намали или предотврати хипонатриемията, индуцирана от диуретиците. Дефицитът на хлор обикновено е лек и обикновено не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвика интермитентно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Хиперкалциемията може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат преустановени преди провеждането на тестовите за паращитовидната функция.

Тиазидите са показали, че увеличават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Дилуционна хипонатриемия може да възникне при едематозни пациенти в горещо време.

Литий

Подобно на други комбинации на ангиотензин-II-рецепторни антагонисти и хидрохлоротиазид, не се препоръчва едновременното приложение на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с литий (вж. раздел 4.5).

Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана 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, трябва да се изключи друга етиология. Трябва да се има предвид прекъсване на приема на олмесартан медоксомил в случаи, при които не е установена друга етиология. В случаи, когато симптомите изчезнат и шпру-подобна ентеропатия е доказана с биопсия, лечението с олмесартан медоксомил не трябва да се започва отново.

Етнически особености

Подобно на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на олмесартан медоксомил върху кръвното налягане при чернокожи пациенти е по-слаб, в сравнение с останалите пациенти, което най-вероятно се обяснява с ниските нива на ренин при чернокожите хипертензивни пациенти.

Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен резултат при анти-допинг тест.

Бременност

Прилагането на ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) не трябва да започва по време на бременност. Освен, ако продължителната терапия с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) не се смята за жизнено необходима, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) трябва незабавно да се преустанови и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

Както при всяко антихипертензивно лекарство, силното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или атеросклероза на мозъчните съдове може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.



Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без предходна анамнеза за алергия или бронхиална астма, но е по-вероятно да се развият при тези с такава анамнеза.

При употребата на тиазидни диуретици се съобщават екзацербации или активиране на лупус еритематодес.

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.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на на лекарствения продукт, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид:

Едновременно приложение не се препоръчва с

Литий



При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин- II рецепторни антагонисти е наблюдавано обратимо повишение на серумния литий и токсичността му. Освен това, бъбречният клирънс на литий се редуцира от тиазиди и в резултат на това рискът от литиева токсичност се повишава. Ето защо не се препоръчва едновременното приложение на литий с комбинациите олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

Едновременната употреба изисква повишено внимание

Баклофен

Може да настъпи засилване на антихипертензивното действие.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

Когато ангиотензин II рецепторните антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и лекарства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно развитие на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Следователно, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Едновременната употреба, която да бъде взета под внимание

Амифостин:

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Други антихипертензивни лекарства:

Може да се засили понижаващия кръвното налягане ефект на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти:

Може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония.

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил:

Едновременната употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното използване 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 серумния калий (вж. точка 4.4). Ако лекарствен продукт, който повлиява калиевите нива трябва да се предписва в комбинация с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониторинг на плазмените нива на калий.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)



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).

Колесевелам, лекарство, което се свързва с жлъчните киселини

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

Допълнителна информация

След лечение с антиациди (алуминиево- магнезиев хидроксид) са наблюдава лека понижаване на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин.

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил и правастатин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на нито един от компонентите при здрави индивиди.

Олмесартан няма клинично значим инхибиторен ефект върху човешките цитохром Р450 ензими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ин витро, и няма или има минимални индуциращи ефекти при плъхове върху действието на цитохром Р450. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизиращи от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.

Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид:

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:

Калий-понижаващия ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да се потенцира от едновременното приложение на други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретичния диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Затова не се препоръчва едновременното им приложение.

Едновременното приложение, което изисква повишено внимание

Калциеви соли:

Тиазидните диуретици могат да повишат серумните нива на калций, поради намалена екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, серумните нива на калций трябва да бъдат проследявани и дозата на калций съответно да се коригира.

Холестирамин и коlestиполови смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли.

Дигиталисови гликозиди:

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да благоприятстват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.



Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушенията на калий в серума:

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато се прилага олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти, които се повлияват от промяната в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и следните torsades de pointes (камерна тахикардия) - индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици). Хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

- Клас IA антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуороперазин, циаметазин, сулпирид, султоприд, амисулпирид, триаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV).

Недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин):

Ефектът на недеполяризиращите скелетни мускулни релаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден):

Повишават бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарства и инсулин):

Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Метформин:

Метформин трябва да се използва с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид:

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да бъде засилен от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин):

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

Лекарствени продукти, използвани при лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол):

Може да се наложи корекция на дозировката на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на пикочната киселина в серума. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазиди може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин:

Тиазидите могат да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Цитотоксични агенти (напр. циклофосфамид, метотрексат):

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да засилят техните миелосупресивни ефекти.

Салицилати:



В случай на високи дози салицилати, хидрохлоротиазид може да усилва токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа:

Налице са изолирани съобщения за хемолитична анемия, настъпващи при едновременна употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин:

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.

Тетрациклини:

Едновременното приложение на тетрациклини и тиазиди повишава риска от тетрациклин-индуцираното повишаване на уреята. Това взаимодействие вероятно не се отнася за доксициклин.

4.6 Фиртилитет, бременост и кърмене

Бременост (виж раздел 4.3)

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран продукт по време на бременност, употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказано по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил

Използването на AIIPA не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан е противопоказано през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA), може да се предположат подобни рискове и за този клас активни вещества. Ако продължаващата терапия с AIIPA се счита за необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIPA трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с AIIPA през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (отслабена бъбречна функция, олигохидрамниони, забавяне на осификацията на черепа) и токсичност върху новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също 5.3).

Ако има експозиция на AIIPA от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали AIIPA, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вижте също точка 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър, е ограничен. Проучванията върху животни са недостатъчни.



Хидрохлоротиазид, преминава през плацентата. Съдейки по фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Олмесартан медоксомил

Тъй като няма налична информация относно използването на Ко-Олимефра по време на кърменето, Ко-Олимефра не се препоръчва и алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърменето, е за предпочитане, особено при кърмещи новородено или недоносено дете.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират продукцията на мляко.

Употребата на Ко-Олимефра не се препоръчва през периода на кърмене. Ако Ко-Олимефра се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Виене на свят или умора могат да се появят при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, които могат да нарушат способността да се реагира.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

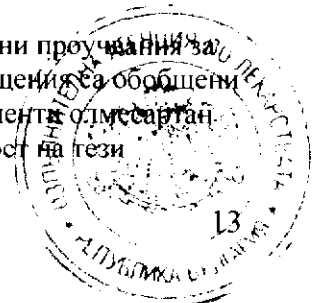
Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечението с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са главоболие (2,9 %), замайване (1,9%) и умора (1,0%).

Хидрохлоротиазид може да предизвика или засили отделянето на течности, което може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg, като комбинация от високи дози е изследвана при клинични проучвания при 3 709 пациенти, получаващи олмесартан медоксомил в комбинация.

В допълнение нежелани реакции, докладвани при фиксирана дозова комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в ниски дози 20 mg/12,5 mg и 20 mg/ 25 mg могат да бъдат потенциални нежелани реакции с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

Нежеланите реакции от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в клинични проучвания за безопасност след издаването на разрешението за употреба и спонтанни съобщения са обобщени в таблицата по-долу, както и нежеланите реакции от индивидуалните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, на базата на познатия профил на безопасност на тези вещества.



Следната терминология е използвани с цел да се класифицират нежеланите реакции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

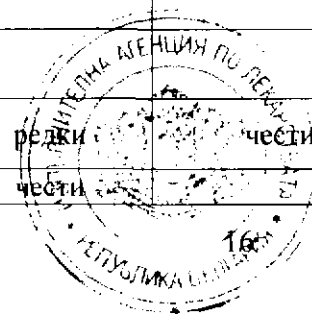
MedDRA Система орган клас	Нежелани реакции	Честота		
		комбинацията олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид	Олмесартан	HCTZ
Инфекции и инфестации	Сиаладенит			редки
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) ¹			с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			редки
	Потискане на костния мозък			редки
	Хемолитична анемия			редки
	Левкопения			редки
	Неутропения/Агранулоцитоза			редки
	Тромбоцитопения		нечести	редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		нечести	нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия			нечести
	Гликозурия			чести
	Хиперкалциемия			чести
	Хиперхолестеролемия	нечести		много чести
	Хипергликемия			чести
	Хиперкалиемия		редки	
	Хипертриглицеридемия	нечести	чести	много чести
	Хиперурикемия	нечести	чести	много чести
	Хипохлоремия			чести
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Хипокалиемия			чести
	Хипомагниеземия			чести
	Хипонатриемия			чести
	Хиперамилаземия			чести
Психиатрични нарушения	Апатия			редки
	Депресия			редки
	Безпокойство			редки
	Нарушения на съня			редки
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			чести
	Конвулсии			редки
	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)	редки		
	Замайване/примайване	чести	чести	чести
	Главоболие	чести	чести	редки
	Загуба на апетит			нечести



	Парестезия			редки
	Замайване при изправяне	нечести		
	Сънливост	нечести		
	Синкоп	нечести		
Нарушения на очите	Намалено слъзоотделяне			редки
	Временно замъгляване на зрението			
	Влошаване на съществуващо късогледство			нечести
	Ксантопсия			редки
	Хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	нечести	нечести	редки
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		нечести	
	Сърдечни аритмии			редки
	Палпитации	нечести		
Съдови нарушения	Емболизъм			редки
	Хипотония	нечести	редки	
	Некротичен ангиит (васкулит, кожен васкулит)			редки
	Ортостатична хипотония	нечести		нечести
	Тромбози			редки
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Бронхит		чести	
	Кашлица	нечести	чести	
	Диспнея			редки
	Интерстициална пневмония			редки
	Фарингит		чести	
	Пулмонаран едем			редки
	Респираторен дистрес			нечести
	Ринит		чести	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	нечести	чести	чести
	Запек			чести
	Диария	нечести	чести	чести
	Диспепсия	нечести	чести	
	Дразнене на стомаха			чести
	Гастроентерит		чести	
	Метеоризъм			чести
	Гадене	нечести	чести	чести
	Панкреатит			редки
	Паралитичен илеус			много редки
	Повръщане	нечести	нечести	чести
	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		много редки	
Хепато-билиарни нарушения	Остър холецистит			редки
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		нечести	
	Анафилактична кожна реакция			редки
	Ангиедем	редки		редки
	Кожни реакции, подобни на			редки



	лупус еритематодес			
	Екзема	нечести		
	Еритема			нечести
	Екзантема		нечести	
	Реакции на фоточувствителност			нечести
	Пруритус		нечести	нечести
	Пурпура			нечести
	Обрив	нечести	нечести	нечести
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес			редки
	Токсична епидермална некролиза			редки
	Уртикария	редки	нечести	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	нечести		
	Артрит		чести	
	Болки в гърба	нечести	чести	
	Мускулни спазми	нечести	редки	
	Мускулна слабост			редки
	Миалгия	нечести	нечести	
	Болка в крайниците	нечести		
	Парези			редки
	Скелетни болки		чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	редки	редки	
	Хематурия	нечести	чести	
	Интерстициален нефрит			редки
	Бъбречна недостатъчност		редки	
	Бъбречна дисфункция			редки
	Инфекции на пикочните пътища		чести	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	чести	нечести	
	Болка в гърдите	чести	чести	
	Оток на лицето		нечести	
	Умора	чести	чести	
	Треска			редки
	Грипоподобни симптоми		чести	
	Летаргия		редки	
	Физическо неразположение	редки	нечести	
	Болка		чести	
	Периферен едем	чести	чести	
Изследвания	Слабост	нечести		
	Повишаване на аланин трансферазата	нечести		
	Повишаване на аспартат аминотрансферазата	нечести		
	Повишаване на калций в кръвта	нечести		
	Повишаване на креатинин в кръвта	нечести		
	Повишаване на креатинин			



	фосфокиназата в кръвта			
	Повишаване на глюкозата в кръвта	нечести		
	Понижаване на хематокрит в кръвта	редки		
	Понижаване на хемоглобина в кръвта	редки		
	Повишаване на липидите в кръвта	нечести		
	Понижаване на калций в кръвта	нечести		
	Повишаване на калий в кръвта	нечести		
	Повишаване на уреа в кръвта	нечести	чести	чести
	Повишаване на карбамиден азот в кръвта	редки		
	Повишена пикочна киселина в кръвта	редки		
	Повишаване на гама глутамил трансфераза	нечести		
	Повишаване на чернодробните ензими.		чести	

¹ Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани по време с приема на ангиотензин II рецепторни блокери. Причинно-следствена връзка, обаче, не е установена.

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

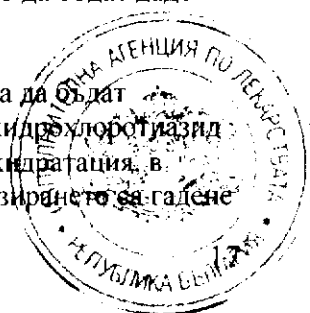
Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за ефектите или лечението при предозиране на комбинациите олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да се следи отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Мерките зависят от времето на приемането и тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечението на предозиране. Серумните електролити и креатинин трябва да бъдат проследявани по-често. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и спешно да бъдат дадени заместители на солта и обема.

Най-вероятните прояви при предозиране на олмесартан медоксомил се очаква да бъдат хипотония и тахикардия, може да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат от прекомерна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозирането са галене



и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да предизвика сърдечни аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарствени продукти.

Няма налична информация дали олмесартан и хидрохлоротиазид могат да се отстранят чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA08.

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Ко-Олимефра е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите по-отделно.

Дозирането веднъж дневно на Ко-Олимефра осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане над 24-часовия дозов интервал.

Олмесартан медоксомил е перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата 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 AT1 в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм 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 причинява дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибануд 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. Еднократното 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 артериално 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 заболяемостта е все още неизвестен.

Рандомизирано клинично проучване (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4 447 пациенти с диабет тип II, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор изследва дали лечението с олмесартан би могло да забави появата на микроалбуминурия. По време на средния период на проследяване от 3,2



години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на АСЕ-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери.

За първичната крайна цел проучването показва значително намаляване на времето за поява на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбунурия.

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

Проучването The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип II с изяснена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и АСЕ-инхибитори.

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

Хидрохлоротиазид е тиазиден инхибитор. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е изяснен напълно.

Тиазидите повлияват тубулните механизми на бъбреците за реабсорбция на електролити, пряко увеличават отделянето на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. В резултат на диуретичното действие на хидрохлоротиазид се намалява плазменият обем, повишава се активността на плазмения ренин и се повишава секрецията на алдостерон с последващо увеличение на отделянето в урината на калий и бикарбонати и намаляване на нивата на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка се медира от ангиотензин II и затова едновременно приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист има тенденция да намали загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици. При приложение на хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва около 4 часа след приема, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Епидемиологичните проучвания са показали, че при дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид монотерапия се намаляват риска от сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид има адитивно действие върху понижаване на кръвното налягане, което превишава това на отделните компоненти.



При обобщени плацебо-контролирани проучвания, приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg води до понижаване на систолно/диастолно кръвното налягане с минимума от 12/7 mmHg, и 16/9 mmHg., съответно в сравнение с плацебо.

Приложението на 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид при пациенти, които са недостатъчно контролирани с монотерапия с олмесартан медоксомил 20 mg дава допълнително понижаване на 24-часовото систолно/диастолно артериално налягане в сравнение с изходните стойности, измерени при амбулаторно мониториране на артериалното налягане от 7/5 mmHg, и 12/7 mmHg, съответно, в сравнение с монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнителното понижаване на средните стойности на систолното/диастолно артериалното налягане в сравнение с началото, са измерени условно, и са 11/10 mmHg, и 16/11 mmHg, съответно.

Ефективността на комбинацията олмесартан/хидрохлортиазид се поддържа при продължително (една година) лечение. Спиране на терапията с олмесартан медоксомил със или без съпътстващо приложение на хидрохлортиазид не е довело до рибануд хипертония.

Комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е проучвана в три клинични изпитвания, включващи 1482 пациенти с хипертония.

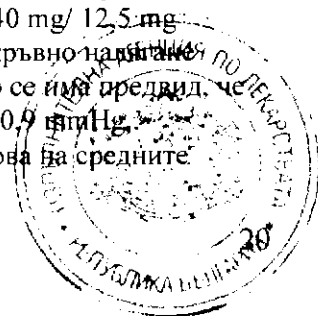
Едно двойно-сляпо проучване за лечение на есенциална хипертония оценява ефективността на комбинираната терапия с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg в сравнение с монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил като понижаването на диастолното кръвно налягане в седнало положение е първичния параметър за ефикасност. Сistolното/диастолното артериално налягане е понижено с 31,9/18,9 mmHg, в групата на комбинирана терапия в сравнение с 26,5/15,8 в групата на монотерапия ($p < 0,0001$), след 8 седмици от лечението.

Двойно-сляпо проучване, но без контролирана втора фаза, с титриращо повишаване на дозата на тези, които не са повлияли от монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, към фиксирана комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/ 12,5 mg, както и от фиксирана комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/ 12,5 mg към фиксирана комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg е довело до по-нататъшно съответното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане, като по този начин се потвърждава, че титриращото повишаване на дозата е клинично значим начин за подобряване на контрола на кръвното налягане.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността на добавянето на хидрохлоротиазид при лечението на пациенти, които не са адекватно контролирани, след 8 седмици на лечение с монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg. Пациентите или са продължили с монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg или са получили допълнително хидрохлоротиазид 12,5 mg или съответно 25 mg за още 8 седмици. Четвъртата група е рандомизирана да получават фиксирана комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/ 12,5 mg.

Добавянето на хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg води до по-нататъшно понижаване на систолно/диастолното артериално налягане с 5./3,4 mmHg, ($p < 0,0001$) и 7,4/5.3 mmHg, ($p < 0,0001$), съответно, в сравнение с олмесартан медоксомил 40 mg терапия.

Едно сравнение между пациенти, лекувани с комбинация с фиксирана доза олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/ 12,5 mg и пациенти, получаващи 40 mg/ 12,5 mg показва статистически значима разлика в понижаването на систоличното кръвно налягане от 2,6 mmHg, в полза на комбинацията с по-високата доза ($p = 0,0255$) като се има предвид, че при понижаване на диастолното кръвно налягане се наблюдава разлика от 0,9 mmHg. Амбулаторното мониториране на артериалното налягане (ABPM), въз основа на средните



промени на данни за 24-часа, дневно и нощно диастолично и систолично кръвно налягане потвърди резултатите от конвенционалното измерване на кръвното налягане.

Друго двойно-сляпо, рандомизирано проучване сравнява ефективността на комбинираното лечение с фиксираната комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и в комбинация с фиксирана доза на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg при пациенти с неадекватно контролирано кръвно налягане след 8 седмично лечение с олмесартан медоксомил 40 mg.

След 8 седмици комбинирана терапия систолното/диастолното артериално налягане, са значително понижени в сравнение с изходните стойности от 17,1/10,5 mmHg, в групата с комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и 17,4/11,2 mmHg, в групата с комбинация с фиксирана доза на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима при прилагане на конвенционално измерване на кръвното налягане, което може да бъде обяснено от познатия равен ефект на отговор към дозата при ангиотензин II рецепторните антагонисти като олмесартан медоксомил.

Въпреки това, клинично значима и статистически значима разлика в полза на фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg в сравнение с фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg се наблюдава при средните 24-часови стойности на систолното и диастолното кръвно налягане при дневно и нощно амбулаторно мониториране на артериалното налягане.

Антихипертензивният ефект на фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид е подобен при всички, независимо от възрастта, пола или диабетния статус.

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

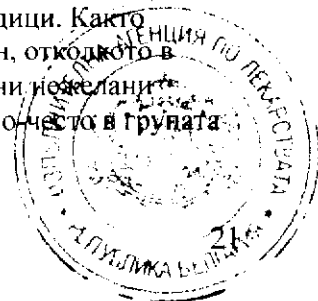
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил:

Олмесартан медоксомил е пролекарство. При резорбиране от гастроинтестиналния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и в порталното кръвообращение. В плазмата или екскретите не се открива активност на интактен олмесартан медоксомил или интактни странични вериги на медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан, приложен под формата на таблетки е 25,6 %.

Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват почти линейно с нарастващи еднократни перорални дози до около 80 mg.

Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и затова олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими полово-зависими разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените белтъци (99,7 %). Въпреки това, възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на олмесартан с други лекарства, свързващи се във висока степен с плазмените белтъци, чрез изместване от местата за свързване, е ниска. Това се потвърждава от липсата на клинично-значими взаимодействия между олмесартан медоксомил и варфарин. Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е малък (16-29 l).

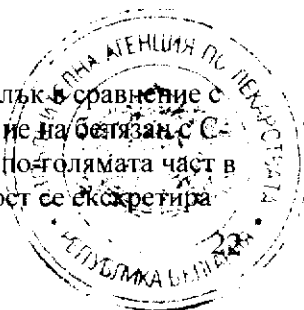
Хидрохлоротиазид

След перорално приложение на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в комбинация, средното време на пиковите концентрации на хидрохлоротиазид е от 1,5 до 2 часа след приема. Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини 68% и има обем на разпределение 0,83 - 1,14 l/kg.

Биотрансформация и екскреция

Олмесартан медоксомил

Обикновено общият плазмен клирънс е 1,3 l/h (CV, 19 %) и е сравнително малък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След еднократно перорално приложение на олмесартан медоксомил, 10-16 % от радиоактивността се открива в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението), а остатъкът от откритата радиоактивност се екскретира



във фецеса. Имайки предвид системната наличност от 25,6 %, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира и чрез бъбречна екскреция (около 40 %) и чрез хепато-билиарна екскреция (около 60 %). Цялото количество радиоактивност е идентифицирано като олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентерохепталният метаболизъм на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозране. Равновесните стационарни плазмени концентрации се достигат след първите няколко дози и след 14 дни многократно дозиране не се наблюдава допълнителна акумулация. Бъбречният клирънс е около 0,5 - 0,7 l/h и е независим от дозата.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти изцяло в непроменена форма. Приблизително 60% от перорално приложената доза се елиминира в урината в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е 10 – 15 часа.

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид се намалява с около 20% при едновременно приложение с олмесартан медоксомил, но това леко понижение не е от клинично значение. Кинетиката на олмесартан не се повлиява от едновременното приложение на хидрохлоротиазид.

Фармакокинетика при специфични групи

Пациенти в старческа възраст (над 65 години):

При хипертоници, AUC на олмесартан в равновесно състояние се увеличава с около 35 % при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44 % при много възрастни пациенти (≥ 75 години), в сравнение с по-млади пациенти. (виж точка 4.2).

Ограничените данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се намалява, както при здрави така и при хипертонични пациенти в старческа възраст, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане:

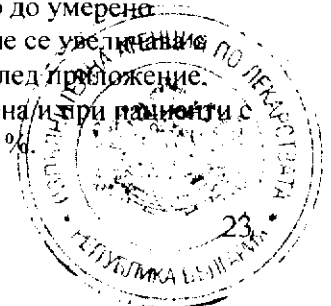
При пациенти с бъбречна недостатъчност, AUC на олмесартан при равновесно състояние се увеличава с 62 %, 82 % и 179 % съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена бъбречна функция, в сравнение със здрави контроли (вж. 4.2, 4.3, 4.4).

Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 – 60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Приложението на олмесартан медоксомил при пациенти със тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не е препоръчително.

Времето на полуживот на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане:

След еднократно перорално приложение на олмесартан при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, AUC на олмесартан в равновесно състояние се увеличава с 6 %, съответно 65 %, в сравнение със съответните здрави контроли. 2 часа след приложение несвързаният олмесартан при здрави контроли, при пациенти с леко нарушена и при пациенти с умерено нарушена чернодробна функция са съответно 0,26 %, 0,34 % и 0,41 %.



При пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е също с 65% по-висока, в сравнение със съответните здрави контроли. Средните стойности на C_{max} са сходни при пациенти с чернодробно увреждане или при здрави индивиди.

При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно е препоръчително, като максималната доза не бива да превишава 20 mg веднъж дневно. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вж. 4.2, 4.3, 4.4).

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави хора е довело до 28% намаление на C_{max} и 39% намаление на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти - 4% и 15% намаление на C_{max} и AUC съответно, са наблюдавани, ако олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.

Елиминационният полуживот на олмесартан е бил намален с 50 - 52%, независимо от това дали се прилага едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичният потенциал на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е оценен при проучвания за токсичност с повтарящо се дозиране до шест месеца при плъхове и кучета.

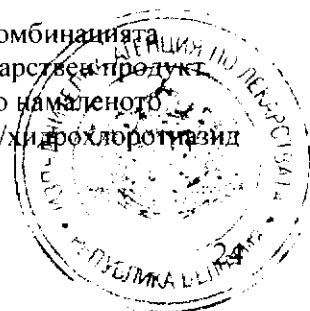
Що се отнася до всяко едно от отделните вещества и другите лекарствени продукти от този клас, основният токсикологичен прицелен орган са бъбреците. Комбинацията на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква функционални бъбречни промени (увеличаване на серумната урея и на серумния креатинин). Високи дози причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна в бъбречната хемодинамика (намалена бъбречна перфузия в резултат от хипотония с тубулна хипоксия и тубулна дегенерация на клетките). В допълнение комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване на теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти също са били наблюдавани и за други AT_1 рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори и те изглежда са били причинени от фармакологичното действие на високи дози на олмесартан медоксомил и изглежда да не е свързани с хората в рамките на препоръчаните терапевтични дози.

Проучванията за генотоксичност, които използват комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, както и при отделните компоненти не са показали никакви признаци на клинично значима генотоксична активност.

Канцерогенният потенциал на комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не е изследвана, тъй като няма доказателства за канцерогенни ефекти на двата отделни компонента в условията на клинична употреба.

Няма доказателства за тератогенност при мишки или плъхове, третирани с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Както се очаква от този клас лекарствени продукти, фетална токсичност е наблюдавана при плъхове, което е видно от значително намаленото фетално телесно тегло, при лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на бременността (вж. точки 4.3, 4.6).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат (E470b)

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)

Поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC фолио, Al фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всички неизползвани продукти или отпадни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Олиместра 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки Рег. № 20120424

Ко-Олиместра 40 mg/25 mg филмирани таблетки Рег. № 20120425

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



Дата на първо разрешаване: 23.08.2012
Дата на последно подновяване: 15.05.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04 Септември 2020

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

