

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗДАТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20150908
Разрешение №	67882 / 18-02-2025
ВГ/МА/МР	/
Доброутворение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
Олмезид Плюс 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Olmezide Plus 20 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Олмезид Плюс 20 mg/12,5 mg съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Олмезид Плюс 20 mg/12,5 mg съдържа 105,34 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Олмезид Плюс 20 mg/12,5 mg: Бежова, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олмезид Плюс е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира оптимално с монотерапия олмесартан медоксомил.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Олмезид Плюс не е предназначен за начална терапия, а се прилага при пациенти, при които монотерапията с 20 mg олмесартан медоксомил не е довела до оптимален контрол на артериалното налягане. Олмезид Плюс се приема веднъж дневно, с или без храна.

Когато е клинично обусловено, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил към фиксираната комбинация Олмезид Плюс, като се има предвид, че антихипертензивния ефект на олмесартан медоксомил достига своя максимум около 8 седмици след началото на лечението (вж. точка 5.1). Препоръчва се титриране на дозите на отделните компоненти.

Олмезид Плюс 20 mg /12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е оптимално контролирано с монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

При пациенти в старческа възраст се препоръчва същата доза от комбинацията, както при възрастни.

Бъбречно увреждане

Когато Олмезид Плюс 20mg/12,5mg се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30-60 ml/min) се препоръчва периодично проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Олмезид Плюс 20mg/12,5mg е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).



Чернодробно увреждане

Олмезид Плюс 20mg/12,5 mg трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция при пациенти с чернодробно увреждане, които приемат диуретици и/или други антихипертензивни лекарства. Няма данни за употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Олмезид Плюс 20 mg/12,5 mg не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2), с холестаза и билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (например с чаша вода).

Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време на денонощието.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други вещества, производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите);
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$);
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия;
- тежко чернодробно увреждане, холестаза и нарушения протичащи с билиарна обструкция;
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Олмезид Плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем

При пациенти с хиповолемия и/или хипонатриемия вследствие на агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след прием на първата доза. Препоръчва се лечение на това състояние, преди да бъде назначена терапия с Олмезид Плюс или стриктно медицинско наблюдение при започване на лечението.

Други състояния, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, при които съдовия тонус и бъбречната функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или с придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек приложението на лекарствени продукти, които повлияват



ренин-ангиотензин-алдостероновата система, повишава риска от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Олмезид Плюс не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$) не се налага адаптиране на дозировката. Все пак при такива пациенти Олмезид Плюс трябва да се прилага предпазливо и се препоръчва периодичен мониторинг на серумния калий, креатинин и пикочна киселина. Свързаната с тиазидни диуретици азотемия може да се появи при пациенти с нарушена бъбречна функция. При настъпване на прогресиращо бъбречно увреждане е необходима внимателна преоценка на терапията, като се вземе предвид спиране на лечението с диуретици.

Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

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.

Чернодробно увреждане

Няма опит от употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция. Освен това, незначителни промени във водно-електролитния баланс по време на терапия с тиазидни диуретици може да ускори развитието на чернодробна кома при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване. Поради това при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.2).

Употребата на Олмезид Плюс при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза или билиарна обструкция е противопоказана (вижте точки 4.3 и 5.2).

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и за останалите вазодилататори, при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, прием на Олмезид Плюс се препоръчва след внимателна оценка.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

Терапията с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти със захарен диабет може да се наложи адаптиране на дозите на инсулина или на пероралните антидиабетни средства (вж. точка 4.5). Латентен захарен диабет може да стане манифестен в хода на лечението с тиазиди.

Свързани с приема на тиазидни диуретици са нежелани реакции като повишаване на стойностите на холестерола и на триглицеридите в кръвта.



При някои пациенти, които приемат тиазидни диуретици може да се появи хиперурикемия или да се влоши съществуваща подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти, които провеждат лечение с диуретици, през подходящи интервали трябва да се осъществява периодично определяне на стойностите на серумните електролити.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до дисбаланс на течностите и електролитите (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните симптоми на дисбаланса на течностите и електролитите са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациенти, с усилен диуреза, при пациенти с недостатъчен прием на електролити и пациенти на съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5).

От друга страна, поради антагонизма, който олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Олмезид Плюс упражнява върху ангиотензин II рецепторите (AT_1), може да се появи хиперкалиемия, особено при съществуващо бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се стриктно проследяване на серумния калий при изложените на риск пациенти.

Едновременното приложение на калий-съхраняващите диуретици, калий съдържащи добавки или калий -съдържащите заместители на солта и други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива калий (напр. хепарин) с Олмезид Плюс, трябва да става при повишено внимание (вж. точка 4.5).

Липсват доказателства, че олмесартан медоксомил може да намали или предотврати развитието на диуретик-индуцираната хипонатриемия. Дефицитът на хлориди обикновено е лек и най-често не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да доведат до интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса на подлежащи известни нарушения на калциевия метаболизъм. Хиперкалциемията може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазидни диуретици трябва да се преустанови преди провеждане на изследвания за функцията на паращитовидните жлези.

За тиазидите е известно, че повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

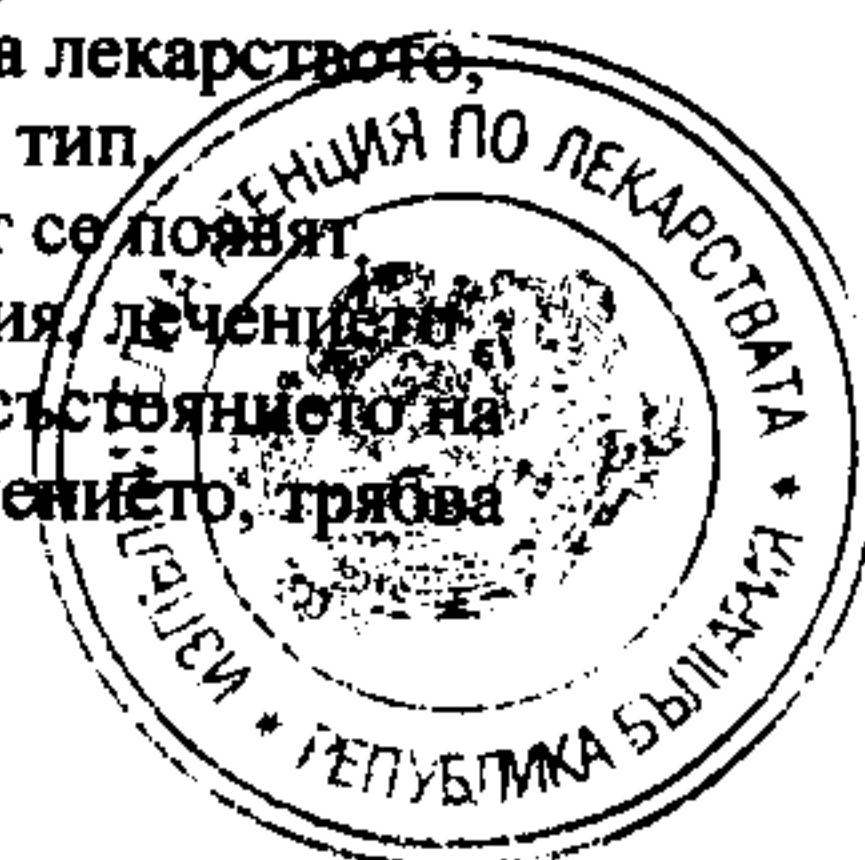
При пациенти с отоци, в горещо време може да се развие дилуционна хипонатриемия.

Литий

Както и при други ангиотензин II рецепторни антагонисти, не се препоръчва едновременното приложение на Олмезид Плюс и литий (вж. точка 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 пациенти често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан и при липса на друга етиология, лечението с олмесартан трябва незабавно да се преустанови и да не се започва отново. Ако състоянието на пациента не се подобри и диарията не изчезне до седмица след прекъсване на лечението, трябва да се потърси съвет от специалист (напр. гастроентеролог).



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 остра начална фаза на понижена зрителна острота, болка в окото, която се появява в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до загуба на зрението. Като първоначална мярка, лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо. Незабавна лекарска помощ и хирургична намеса може да се наложи, ако повишеното вътреочно налягане не може да бъде контролирано. Като рисков фактор за поява на закритоъгълна глаукома може да се счита анамнестични данни за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Етнически различия

Както и при останалите ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на понижаване на артериалното налягане на олмесартан медоксомил е до известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания ниско-ренинов статус сред чернокожи пациенти с хипертония.

Антидопинг тест

Съдържанието на хидрохлоротиазид в този лекарствен продукт може да позитивира аналитичните резултати в изследване за допинг-контрол.

Бременност

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

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).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спряно приемът на Олмезид Плюс и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.



Други

При пациенти с атеросклероза, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, прекомерното намаление на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да се развият при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава с анамнеза.

Екзацербации или активиране на системен лупус еритематозус са съобщавани при приложение на тиазидни диуретици.

Интестинален ангиоедем

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия свързани с комбинацията с олмесартан медоксомил / хидрохлоротиазид

Едновременно приложение, което не се препоръчва:

Литий

Обратимо покачване на серумните концентрации и токсичността на литий се съобщават при едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и по-рядко с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен това бъбречният клирънс на лития се понижава от тиазидите и като следствие може да се увеличи рискът от литиева токсичност. Поради това не се препоръчва едновременната употреба на Олмесид Плюс и литий (вж. точка 4.4). Ако приложението на тази комбинация е необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

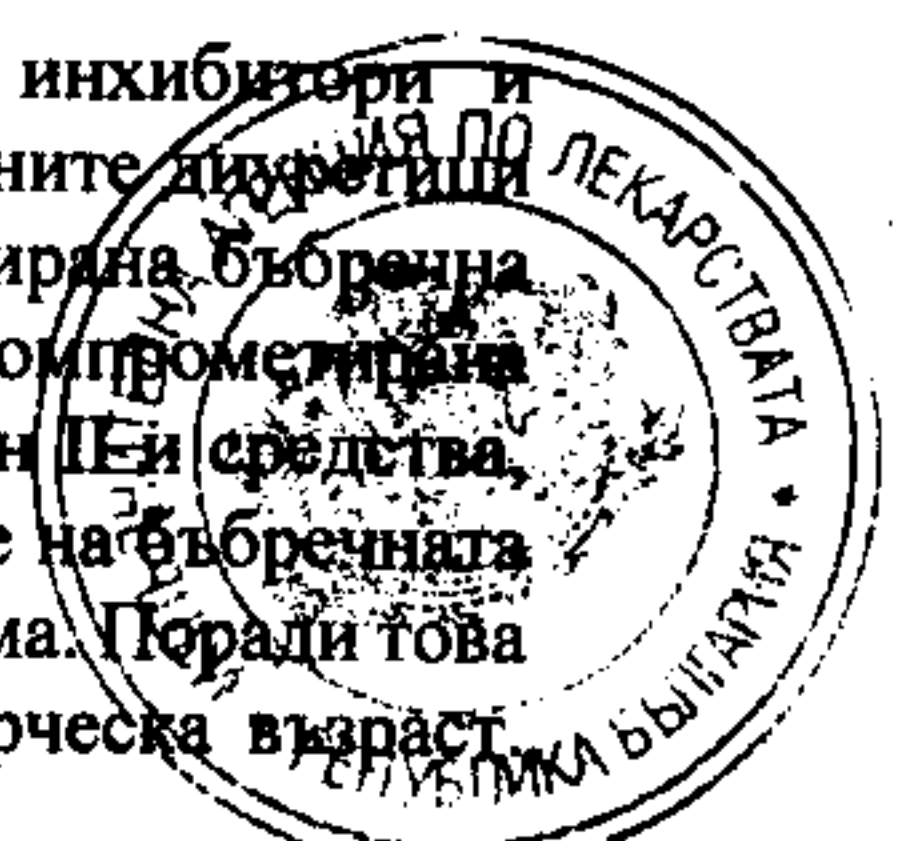
Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Баклофен

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина > 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намалят антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици и ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция), едновременното приложение на антагонисти на ангиотензин II и средства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност, която обичайно е обратима. Поради това комбинацията трябва да се прилага предпазливо, особено при пациенти в старческа възраст.



Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се обърне внимание на бъбречната функция след започване на едновременната терапия и периодически след това.

Едновременно приложение, което трябва да се има предвид

Амифостин

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Други антихипертензивни средства

Ефектът на понижаване на артериалното налягане на Олмесид Плюс може да бъде усилен от едновременно приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти

Може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Възможни взаимодействия свързани с олмесартан медоксомил

Съпътстващата употреба не се препоръчва

АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен

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

Лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий

Като се има предвид опита от употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване стойностите на серумния калий (вж. точка 4.4). В случай, че лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий, трябва да се предписват в комбинация с Олмесид Плюс се препоръчва проследяване на серумния калий.

Секвестрант на жлъчна киселина и колесевелам

Едновременното приложение на секвестрант на жлъчна киселина колесевелам хидрохлорид понижава системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на олмесартан и намалява времето на полуживот $t_{1/2}$. Приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид понижава ефекта на лекарственото взаимодействие. Трябва да се има предвид приложението на Олмесартан медоксомил да е поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж точка 5.2).

Допълнителна информация

След лечение с антиациди (алуминиев магнезиев хидроксид) е наблюдавано слабо понижаване на бионаличността на олмесартан.

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

Едновременно приложение на олмесартан медоксомил и правастатин при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на която и да е от двете съставки.

В *in vitro* проучвания, олмесартан не оказва клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и няма или не оказва минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром P450 2C19.



плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, които се метаболизират от гореспоменатите ензими от системата на цитохром P450.

Възможни взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид

Едновременно приложение не се препоръчва

Лекарствени продукти, които повлияват нивото на калий

Калий-изчерпващия ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да бъде потенциран от едновременното приложение на други лекарствени продукти, които са свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради това едновременното приложение не се препоръчва.

Едновременно приложение, които изискват повишено внимание

Калциеви соли

Тиазидните диуретици могат да повишат серумния калций поради понижаване на екскрецията. В случай, че трябва да бъдат предписани калциеви добавки, серумният калций трябва да се проследява и дозата на калция да се коригира в съответствие с това.

Холестирамин и коlestиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли.

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазидните диуретици хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства появата на дигиталис-индуцирана сърдечна аритмия.

Лекарствени продукти, които се повлияват от промени в нивото на серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато Олмезид Плюс се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумните нива на калий (например дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и със следните *torsade de pointes* (камерна тахикардия) - индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), тъй като хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsade de pointes* (камерна тахикардия):

- клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- клас III антиаритмици (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол);
- други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин за интравенозно приложение, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин за интравенозно приложение).

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Ефектът на недеполяризиращите мускулни релаксанти може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид.

Антихолинергични агенти (напр. атропин, бипериден)

Наблюдава се нарастване на бионаличността на тиазидните диуретици чрез забавяне стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални продукти и инсулин)

Лечението с тиазиди може да промени глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин



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

Бета-блокери и диазоксид

Хипергликемизиращият ефект на бета-блокерите и диазоксид може да се усили от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефектът на пресорните амини може да бъде намален.

Лекарствени продукти използвани за лечението на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да е необходимо коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочната киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременната употреба на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Амантадин

Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции причинени от амантадин.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитостатиците и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Салицилати

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

Метилдопа

Има изолирани съобщения за настъпване на хемолитична анемия, наблюдавана при едновременно приложение на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и подагрозни усложнения.

Тетрациклини

Едновременното приложение на тетрациклини и тиазиди повишава риска от тетрациклин-индуцирано повишение на стойностите на урея в кръвта. Това взаимодействие вероятно не е приложимо за доксициклин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

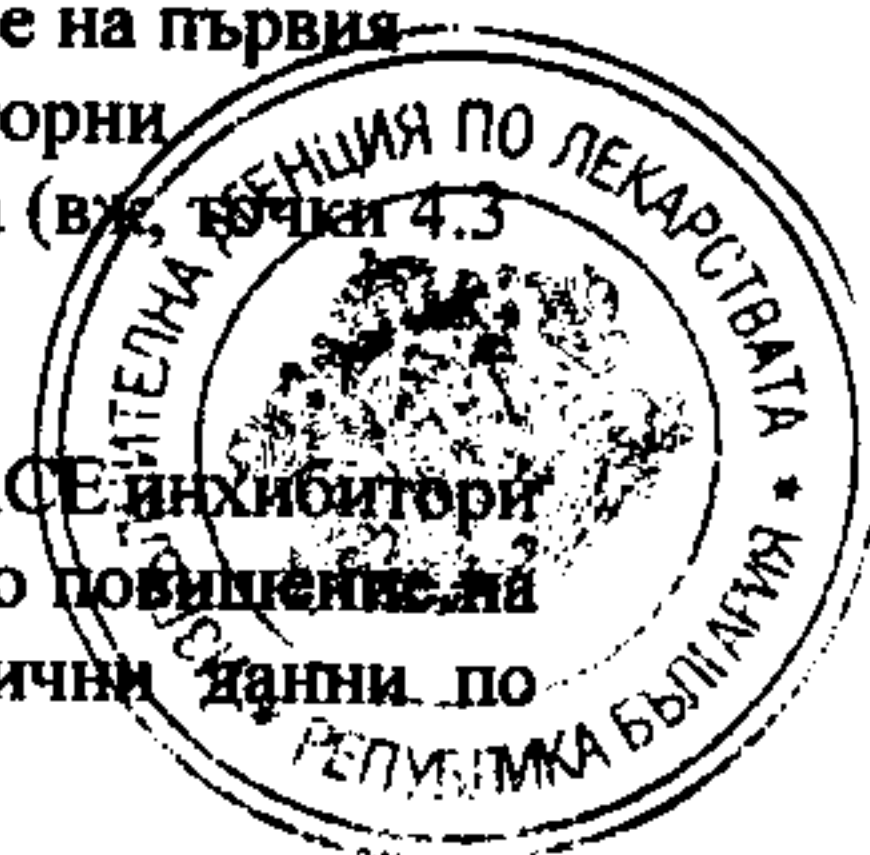
Бременност (вижте точка 4.3)

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в тази фиксирана комбинация върху бременността, употребата на Олмезид Плюс не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Олмезид Плюс е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил

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

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични; но въпреки това леко повишаване на риска не може да се изключи. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по



отношение на риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, може да съществуват подобни рискове за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаващото лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се счита за основно, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно прекратено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II рецепторните антагонисти през втори и трети триместър на бремеността индуцира фетотоксичност при хората (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че е имало експозиция към ангиотензин II рецепторни антагонисти след втория триместър на бремеността, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

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

Хидрохлоротиазид

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

Хидрохлоротиазид преминава плацентата. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговото приложение през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушаване на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци на бременността, гестационна хипертония или гестационна прееклампсия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без очакван полезен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени с изключение на редките случаи, при които не може да се използва друго лечение.

Кърмене

Олмесартан медоксомил

Тъй като няма информация за употреба на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на кърмене, Олмезид Плюс не се препоръчва за употреба като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид преминава в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози предизвикват интензивна диуреза и може да подтиснат образуването на кърма. Употребата на Олмезид Плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако Олмезид Плюс се използва по време на кърмене, трябва да се поддържа възможно най-ниската доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че рядко при пациенти на антихипертензивна терапия може да се появят замаяност или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид са главоболие (2,9 %), замаяване (1,9%) и умора (1%).

Хидрохлоротиазид може да предизвика или влоши хиповолемията и това да доведе до електролитен дисбаланс (вижте точка 4.4).

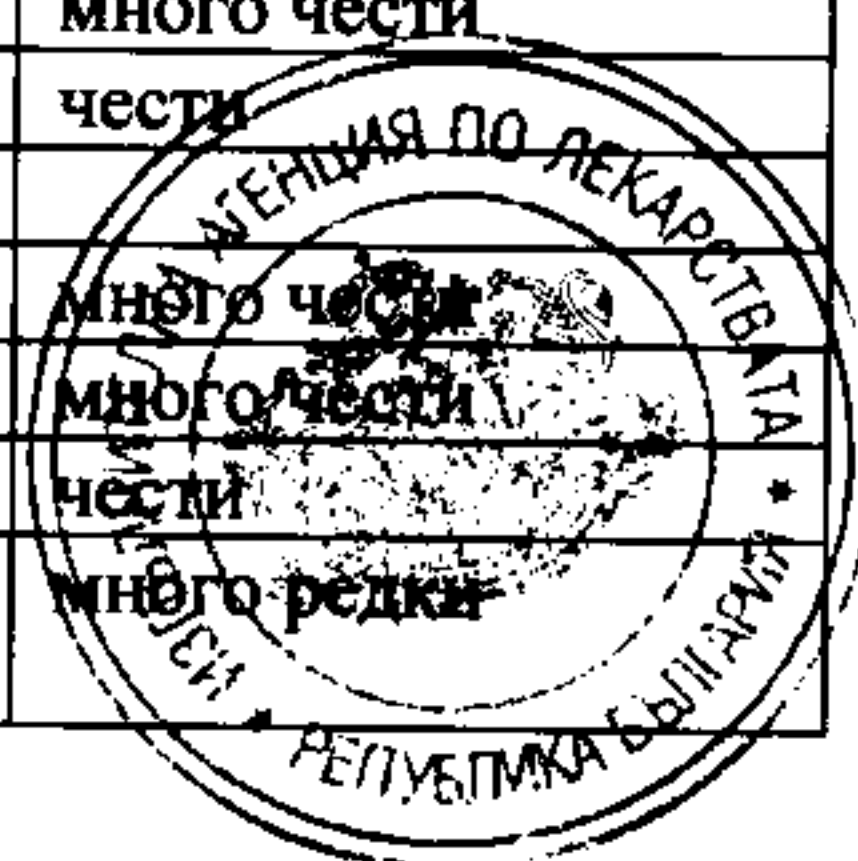
В клинични проучвания, включващи 1155 пациенти на лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в дози от 20/12,5 mg или 20/25 mg и 466 пациенти, които са приемали плацебо за периоди от до 21 месеца, общата честота на нежеланите реакции за комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е била сходна с тази за плацебо. Спирането на лечението поради нежелани реакции също е било сходно по честота за комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) и плацебо (3%). Обобщението на честотата на нежеланите събития за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид спрямо плацебо изглежда е независимо от възрастта (<65 години спрямо 65 години), пола или расата, въпреки че честотата на замаяност е била до известна степен повишена при пациенти над 75-годишна възраст.

Безопасността на олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид е изследвана в клинични проучвания при 3709 пациенти, приемали олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид в дози 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

Нежеланите лекарствени реакции за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, докладвани при клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са обобщени в таблицата по-долу (тя включва и нежелани реакции, наблюдавани при отделните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, въз основа на доказателствения профил на безопасност на тези лекарства).

Те са описани в системно-органични класове и са разпределени в групи по честота като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове по MedRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Олмесартан/хидрохлоротиазид	олмесартан	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	сигалоаденит			редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			редки
	Костно-мозъчна депресия			редки
	Хемолитична анемия			редки
	Левкопения			редки
	Неутропения/агранулоцитоза			редки
	Тромбоцитопения			редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		нечести	нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия			нечести
	глюкозурия			чести
	хиперкалциемия	нечести		чести
	хиперхолестеролемия			много чести
	хипергликемия			чести
	хиперкалиемия		редки	
	хипертриглицеридемия	нечести	чести	много чести
	хиперурикемия	нечести	чести	много чести
	хиперхлоремия			чести
	Хипохлоремична алкалоза			много редки



Системо-органични класове по MedRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Олмесартан/ хидрохлоротиазид	олмесартан	Хидрохлоротиазид
	хипокалиемия			чести
	хипомагнеземия			чести
	хипонатриемия			чести
	хиперамилаземия			чести
Психични нарушения	апатия			редки
	депресия			редки
	безпокойство			редки
	нарушение на съня			редки
Нарушение на нервната система	Състояние на обърканост			чести
	конвулсии			редки
	Нарушение в съзнанието (като загуба на съзнание)	редки		
	Замаяност / световъртеж	чести	чести	чести
	главоболие	чести	чести	редки
	Загуба на апетит			нечести
	парестезия			редки
	постурална замаяност	нечести		
	сънливост	нечести		
	синкоп	нечести		
Нарушения на очите	Нарушено сълзоотделяне			редки
	Преходно състояние на замъглено виждане			редки
	Влошаване на съществуваща миопия			нечести
	ксантопсия			редки
	Остра миопия; остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив			с неизвестна честота
	ксантопсия			редки
Нарушение на ухото и лабиринта	вертиго	нечести	нечести	редки
Сърдечни нарушения	стенокардия		нечести	
	сърдечни аритмии			редки
	сърцебиене	нечести		
Съдови нарушения	Емболизъм			редки
	хипотония	нечести	редки	
	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)			редки
	Ортостатична хипотония	нечести		нечести
	тромбоза			редки



Респираторни гърдни и медиастинални и нарушения	Бронхит		чести	
	Кашлица	нечести	чести	
	Диспнея			редки
	Интерстициална пневмония			редки
	фарингит		чести	
	Белодробен оток			редки
	Респираторен дистрес ринит		чести	нечести
	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)			много редки
Стомашно чревни нарушения	Коремна болка	нечести	чести	чести
	констипация			чести
	диария	нечести	чести	чести
	диспепсия	нечести	чести	
	стомашно дразнене			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	
	Интестинален ангиоедем		редки	
Хепатобилиа рни нарушения	Остър холецистит			редки
	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)			редки
	автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		нечести	
	Анафилактични кожни реакции			редки
	Ангioneвротичен едем	редки	редки	
	Кожна реакция наподобяваща лупус еритематодес			редки
	екзема	нечести		
	еритема			
	екзантем		нечести	
	Реакции на фоточувствителност			



	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	
	Болка в гърба	нечести	чести	
	Мускулни спазми	нечести	редки	
	Мускулна слабост			редки
	Миалгия	нечести	нечести	
	Болка в крайниците	нечести		
	Пареза			редки
	Болка в костите		чести	

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	редки	редки	
	хематурия	нечести	чести	
	Интерстициален нефрит			редки
	Бъбречна недостатъчност		редки	
	Нарушение на бъбречната функция			редки
	Инфекция на уринарния тракт		чести	
Нарушения на възпроизводителната 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	
	Висока телесна температура			редки
	Грипоподобни симптоми		чести	
	летаргия		редки	
	неразположение	редки	нечести	
	болка		чести	
	Периферен оток	чести	чести	
	слабост	нечести		
Изследвания	Повишени нива на аланинаминотрансфераза	нечести		
	Повишени нива на аспартатаминотрансфераза	нечести		
	Повишени нива на калций в кръвта	нечести		
	Повишени нива на креатинин в кръвта	нечести	редки	чести



	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта		чести	
	Повишени нива на глюкоза в кръвта	нечести		
	Понижен хематокрит	редки		
	Понижен хемоглобин	редки		
	Повишени нива на липиди в кръвта	нечести		
	Понижени нива на калий в кръвта	нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта	нечести	чести	чести
	Повишен уреен азот в кръвта	редки		
	Повишени нива на пикочна киселина в кръвта	редки		
	Повишени нива на гама-глутамил трансфераза	нечести		
	Повишени нива на чернодробните ензими		чести	
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<u>Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)</u>			с неизвестна честота

*През постмаркетинговия период се съобщава за случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години, които са обратими след спиране на приема на олмесартан.

Докладвани са единични случаи на рабдомиолиза, съвпадащи по време с приема на ангиотензин II рецепторен антагонист.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

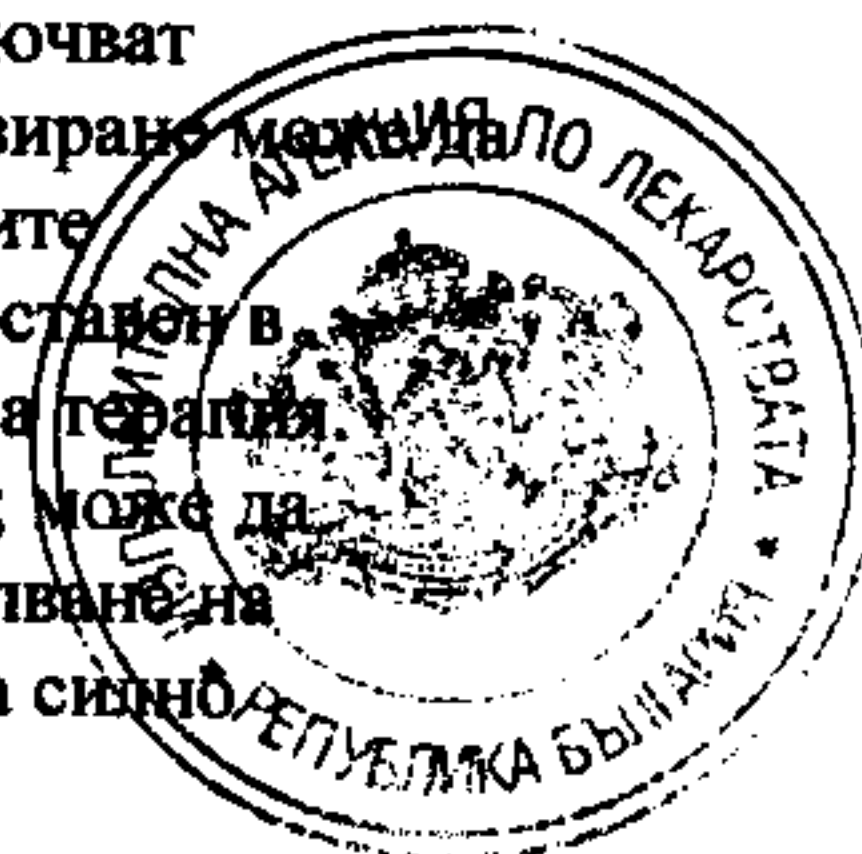
1303 София

тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за ефекта от предозиране или лечение на предозиране с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето на приемането и тежестта на симптомите. Предполагаемите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. При лечение на предозиране може да е полезна употребата на активен въглен. Трябва често да се контролират серумните електролити и креатинина. При поява на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и да се проведе спешно обемна и солева заместителна терапия. Най-вероятните прояви на предозиране с олмесартан са хипотония и тахикардия; може да възникне и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, като следствие на силен



повишената диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да усилва сърдечни аритмии, свързани с едновременна употреба на дигиталисови гликозиди или определени лекарствени продукти с антиаритмично действие.

Няма информация дали олмесартан или хидрохлоротиазид могат да се отстранят чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II и диуретици
АТСкод: C09DA08

Олмезид Плюс е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист олмесартан медоксомил и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, понижава артериалното налягане в по-изразена степен в сравнение с която и да е от двете съставки, използвани самостоятелно.

Прилагането на дозата Олмезид Плюс веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане за интервал по-дълъг от 24 часа.

Олмесартан медоксомил е активен при перорално приложение селективен антагонист на ангиотензин II рецепторите (AT1). Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и има значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Физиологичните ефекти на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречна реабсорбция на натрий.

Олмесартан блокира вазоконстрикторните и алдостерон-секретиращите ефекти на ангиотензин II като блокира свързването му с AT1 рецептора в тъканите, включително гладката мускулатура на кръвоносните съдове и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT1) рецепторите от страна на олмесартан води до повишение на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

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

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

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

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

Проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) – рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По



време на средния проследяващ период от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, с изключение на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

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

За вторичните крайни цели, сърдечносъдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3 % при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечносъдовата смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 3 пациента (0,1%), 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 сърдечносъдова, (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 сърдечносъдови инциденти.

Проучването Olmesartan Reducing Incidence of End-Stage Renal Disease in Diabetic Neuropathy 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 2 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 ACE инхибитори.

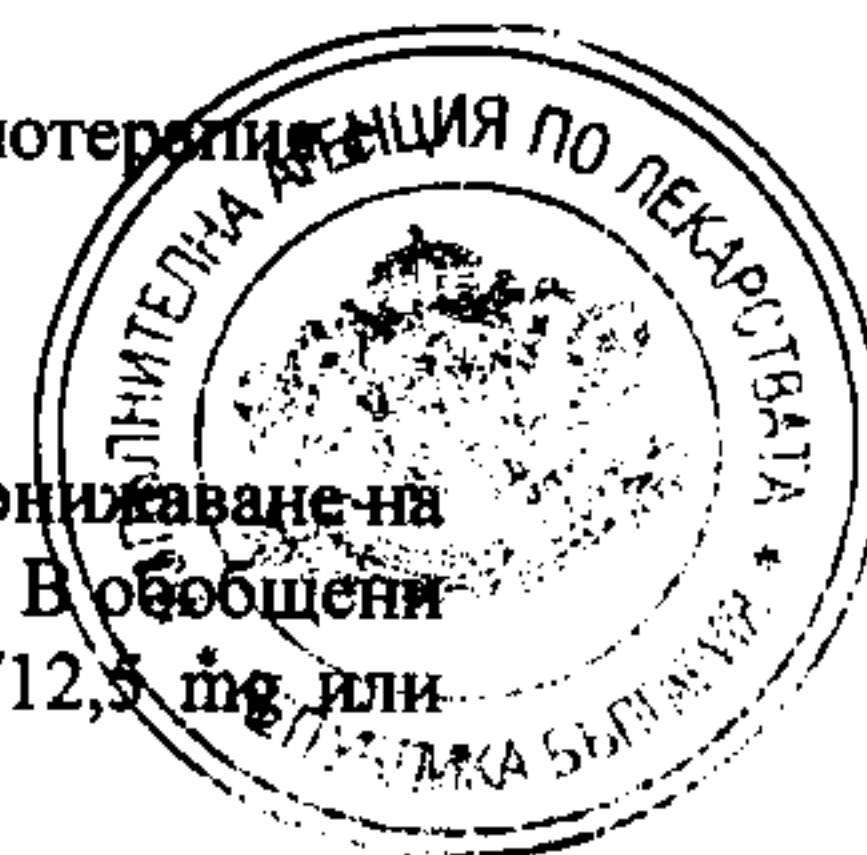
Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,4%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); p=0,791). Комбинираната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

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на електролитна реабсорбция, директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително равни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид понижава плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон, с последващо нарастване на загубата на калий и бикарбонати с урината и понижаване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, и поради това едновременно приложение на антагонист на ангиотензин II води до намаляване на загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици. С хидрохлоротиазид диурезата започва около 2 часа след приложението, а пиковият ефект се наблюдава около 4 часа след прилагането му, а действието му продължава около 6-12 часа.

Епидемиологичните проучвания са установили, че продължителното лечение с монотерапия с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид води до адитивно понижаване на артериалното налягане, което принципно се усилва с дозата на всяка от съставките. В обобщени плацебо-контролирани клинични изпитвания приложението на комбинациите 20/12,5 mg или



20/25 mg олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид е довело до средно понижение на систолното /диастолното артериално налягане с 12/7 mmHg и съответно 16/9 mmHg. Възрастта и пола не са имали клинично значимо влияние спрямо отговора на комбинираното лечение с олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид.

Приложение на 12,5 mg и 25 mg хидрохлортиазид при пациенти с недостатъчно контролирано от 20 mg олмесартан медоксомил артериално налягане, дава допълнително понижение на 24-часовото систолно/диастолно артериално налягане със 7/5 mmHg и съответно 12/7 mmHg, измерено при амбулаторно мониториране на артериалното налягане спрямо изходната монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнително средното понижение на систолното/диастолно артериално налягане при сравнение е изходните стойности, измерени с конвенционални методи е било 11/10 mmHg и съответно 16/11 mmHg.

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

Ефектите на фиксираната дозова комбинация от олмесартан медоксомил/хидрохлортиазид по отношение на смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост понастоящем са неизвестни.

Друга информация

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

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

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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а 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 (кумулативно $\geq 50\,000$ 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 (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил

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

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

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

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

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

Хидрохлоротиазид

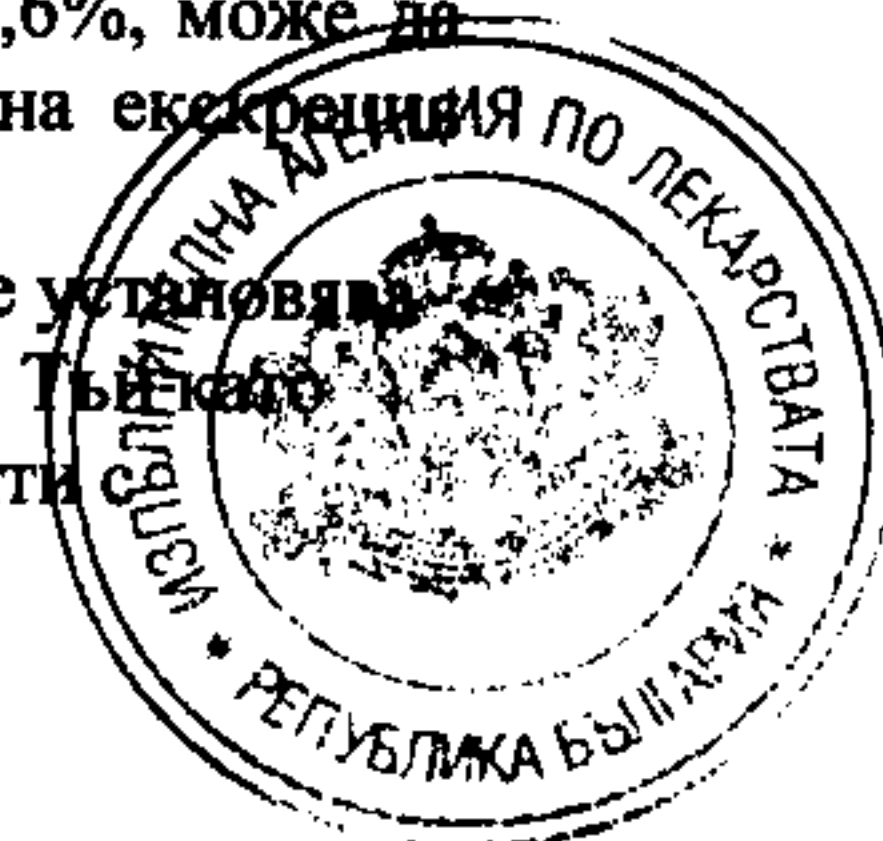
След перорално приложение на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в комбинация, средното време за достигане на максимални концентрации на хидрохлоротиазид е било 1,5 до 2 часа след прием. Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини в 68%, а привидният обем на разпределение е 0,83 - 1,14 L/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Олмесартан медоксомил

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

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



Крайното време на полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа при многократен перорален прием. Равновесното състояние (steady state) се достига след първите няколко дози и последващо акумулиране не се наблюдава след 14 дни повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 - 0,7 L/h, и не е бил зависим от дозата.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора, а се екскретира почти напълно като непроменено активно вещество с урината. Приблизително 60% от пероралната доза се елиминира като непроменено активно вещество в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 - 300 ml/min. Крайното време на полуживот на хидрохлоротиазид е 10-15 часа.

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид се намалява с около 20% когато се прилага едновременно с олмесартан медоксомил, но това умерено понижение няма клинично значение. Кинетиката на олмесартан е непроменена от съпътстващото приложение на хидрохлоротиазид.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

При пациенти с хипертония, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44% при още по-възрастни пациенти (>75 години) в сравнение с по-младата възрастова група.

Ограничени данни показват, че системния клирънс на хидрохлоротиазид се понижава както при здрави, така и при пациенти в старческа възраст с хипертония, в сравнение със млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

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

Полуживотът на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приложението при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е била съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение на пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция, средната AUC на олмесартан е била отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средната стойност на максималната концентрация (C_{max}) на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4). Чернодробното увреждане няма съществено 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 лица води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4% и 15% намаляване на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.



Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с около 50-52% независимо дали е приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вижте точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичният потенциал на комбинацията от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е бил оценен при изпитвания за токсичност при перорално многократно приложение в продължение на шест месеца при плъхове и кучета.

Както и при всяко от отделните вещества и други лекарствени продукти в този клас, основният прицелен орган за токсични прояви на комбинацията са били бъбреците. Комбинацията от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид води до функционални бъбречни промени (повишение на серумната урея и креатинин). Високите дозировки причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна на бъбречната хемодинамика (понижена бъбречна перфузия вследствие на хипотонията с тубулна хипоксия и тубулно клетъчна дегенерация). В допълнение олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид води до намаление на показателите на еритроцитите (брой еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти са наблюдавани и при други AT1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори и изглежда се дължат на фармакологичното действие на високи дози олмесартан медоксомил; вероятно нямат значение при хора в терапевтични дози.

Проучванията за генотоксичност проведени с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, както и с отделните съставки не са показали никакви признаци за клинично значима генотоксична активност.

Карциногенният потенциал на комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не е бил проучван, тъй като няма доказателства за съответни канцерогенни ефекти за отделните съставки, в условията на клинична употреба.

При мишки и плъхове третирани с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не са получени доказателства за тератогенност на комбинацията. В съответствие с очакванията за този клас лекарствени продукти, при плъхове на които е давана комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на бременността са получени данни за фетална токсичност, определени от значителното намаление на теглото на фетуса (вж. точки 4.3 и 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Опадрай II безов 31F27015:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E 171)

Червен железен оксид (E 172)

Жълт железен оксид (E 172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Олмезид плюс 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

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

Опаковки от 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156 и 168 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне на работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20150408

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

Дата на първо разрешаване: 02.12.2015

Дата на последно подновяване: 19.10.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2025

