

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210175746
Разрешение №	67877-8 18-02-2025
BG/MA/MP -	
Оборудване №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмезид Трио 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Олмезид Трио 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Olmezide Trio 20 mg/5 mg/12,5 mg film-coated tablets
Olmezide Trio 40 mg/5 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Олмезид Трио 20 mg/5 mg/12,5 mg съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*), 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като безилат (*as besilate*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Всяка филмирана таблетка Олмезид Трио 40 mg/5 mg/12,5 mg съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*), 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като безилат (*as besilate*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Олмезид Трио 20 mg/5 mg/12,5 mg: оранжево-бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,1 mm±0,2 mm.

Олмезид Трио 40 mg/5 mg/12,5 mg: светложълта, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 11,1 mm±0,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Добавъчна терапия

Олмезид Трио е показан при възрастни пациенти, при които високото артериално налягане не се контролира добре от комбинацията олмесартан медоксомил и амлодипин, приемани като фиксирана двойна комбинация.

Заместителна терапия

Олмезид Трио е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти, чието артериално налягане се контролира добре от комбинацията олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като фиксирана двойна комбинация (олмесартан медоксомил и амлодипин или олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид) и отделна лекарствена форма (хидрохлоротиазид или амлодипин).

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Препоръчителната доза на Олмезид Трио е 1 таблетка дневно.

Олмезид Трио 20 mg/5 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от олмесартан медоксомил 20 mg и амлодипин 5 mg, приемани като фиксирана двойна комбинация.

Олмезид Трио 40 mg/5 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от олмесартан медоксомил 40 mg и амлодипин 5 mg, приемани като фиксирана двойна комбинация.

Преди преминаване на тройната комбинация се препоръчва постепенно титриране на дозите на отделните компоненти. Може да се има предвид и директно преминаване от двойна фиксирана комбинация на тройна фиксирана комбинация, ако е клинично допустимо.

Заместителна терапия

Пациентите, при които е постигнат контрол от стабилни дози олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид, които се приемат като двойна фиксирана комбинация (олмесартан медоксомил и амлодипин или олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид) и отделна лекарствена форма (хидрохлоротиазид или амлодипин), могат да преминат на Олмезид Трио, съдържащ същите дози на отделните компоненти.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се внимание, включително по-често проследяване на артериалното налягане при пациенти в старческа възраст, особено при приложението на максималната доза Олмезид Трио 40 mg/10 mg/25 mg дневно.

Увеличаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се прави с внимание (вижте точки 4.4 и 5.2).

Наличните данни за употребата на Олмезид Трио при пациенти над 75 години или по-възрастни са много ограничени. Препоръчва се повишено внимание, включително по-често проследяване на артериалното налягане.

Бъбречно увреждане

Максималната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 mL/min) е Олмезид Трио 20 mg/5 mg/12,5 mg поради ограничения опит с дозата от 40 mg олмесартан медоксомил при тази група пациенти.

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

Приложението на Олмезид Трио при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 mL/min) е противопоказано (вижте точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Олмезид Трио трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вижте точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане максималната доза не трябва да надвишава 20 mg/5 mg/12,5 mg веднъж дневно. При пациентите с чернодробно увреждане се препоръчва стриктно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция.



Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки относно дозировката не са установени. Ето защо Олмезид Трио трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. Лечението с амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Приложението на Олмезид Трио е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2), холестаза или билиарна обструкция (вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Поради липса на данни за безопасност и ефикасност Олмезид Трио не се препоръчва при пациенти под 18 години.

Начин на приложение

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

Олмезид Трио може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридиновите производни или към производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко бъбречно увреждане (вижте точка 4.4 и 5.2).

Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

Тежка чернодробна недостатъчност, холестаза и заболявания, протичащи с билиарна обструкция (вижте точка 5.2).

2-ри и 3-ти триместър от бременността (вижте точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Олмезид Трио 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).

Поради наличието на амлодипин в състава си, Олмезид Трио е противопоказан при пациенти с:

- шок (включително кардиогенен шок);
- тежка хипотония;
- обструкция на изхода на лявата камера (например висока степен на аортна стеноза);
- хемодинамична нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хиповолемия или понижен натрий

При пациенти, които имат понижаване на кръвния обем и/или понижен натрий вследствие на мощна диуретична терапия, намаляване на приема на сол с храната, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след приема на първата доза. Препоръчва се коригиране на това състояние преди приложението на Олмезид Трио или стриктно медицинско наблюдение при започване на лечението.



Други състояния, протичащи със стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система
При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или с придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, се свързва с тежка хипотония, азотемия, олигурия или рядко до остра бъбречна недостатъчност.

Реновазална хипертония

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Олмезид Трио се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на концентрациите на серумния калий и нивата на креатинина.

Приложението на Олмезид Трио не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Азотемия, вследствие приложението на тиазидни диуретици, може да настъпи при пациенти с нарушена бъбречна функция.

При настъпване на прогресиращо бъбречно увреждане е необходимо внимателно преосмисляне на терапията, като се обсъди преустановяване на диуретичното лечение.

Липсва опит с приложението на Олмезид Трио при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация или при пациенти с бъбречно увреждане в краен стадий (т.е. креатининов клирънс < 12 ml/min).

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

Експозицията на амлодипин и олмесартан медоксомил се повишава при пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 5.2).

Освен това, малки изменения в баланса на течностите и електролитите в хода на лечението с тиазидите може да ускори настъпването на чернодробна кома при пациенти с увредена функция на черния дроб или с прогресиращо чернодробно заболяване.

Необходимо е особено внимание, когато Олмезид Трио се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (вижте точка 4.2).



При пациенти с нарушена чернодробна функция, лечението с амлодипин трябва да се започне с по-ниската възможна доза от препоръчаните и трябва да се прилага с внимание, както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Приложението на Олмезид Трио е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза или билиарна обструкция (вижте точка 4.3).

Стеноза на аортната и митралната клапи, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Поради съдържанието на амлодипин в Олмезид Трио, както и при другите вазодилататори е необходимо специално внимание при пациентите, които страдат от стеноза на аортната или митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм като цяло няма да отговорят на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това при тези пациенти приложението на Олмезид Трио не се препоръчва.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да влоши въглехидратния толеранс. При пациентите с диабет може да е необходимо коригиране на дозите на инсулина или на пероралните антидиабетни средства (вижте точка 4.5). Латентен захарен диабет може да стане манифестен в хода на лечение с тиазиди.

Повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите са нежелани реакции, за които е известно, че са свързани с лечението с тиазидни диуретици.

При някои пациенти, които провеждат лечение с тиазиди може да настъпи хиперурикемия или да се влоши изявена 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 хидрохлоротиазидът, могат да причинят дисбаланс на течностите и електролитите (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните симптоми на дисбаланса на течности и електролити са сухота в устата, жажда, слабост, отпуснатост, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения, като гадене и повръщане (вижте точка 4.8).

Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациенти с изразена диуреза, при пациенти, чийто перорален прием на електролити е недостатъчен и при пациенти, които получават съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ (вижте точка 4.5).

От друга страна, поради антагонизма, който олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Олмезид Трио, упражнява върху ангиотензин-II рецепторите (AT₁) може да настъпи хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се стриктно проследяване на серумния калий при изложените на риск пациенти. Едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калий съдържащи добавки или съдържащи калий заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин) с Олмезид Трио, трябва да става при повишено внимание (вижте точка 4.5) и с често проследяване на нивата на калий.



Липсват доказателства, че олмесартан медоксомил би могъл да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Дефицитът на хлориди обичайно е леко изразен и най-често не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да доведат до интермитентно и леко повишаване на серумния калций при липса на подлежащи известни нарушения на метаболизма на калция.

Хиперкалциемията може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да се преустанови преди провеждане на изследвания за оценка на функцията на паращитовидните жлези.

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

В горещо време при пациенти с отоци може да настъпи дилуционна хипонатриемия.

Литий

Както и за другите ангиотензин II рецепторни антагонисти едновременното приложение на Олмезид Трио и литий не се препоръчва (вижте точка 4.5).

Сърдечна недостатъчност

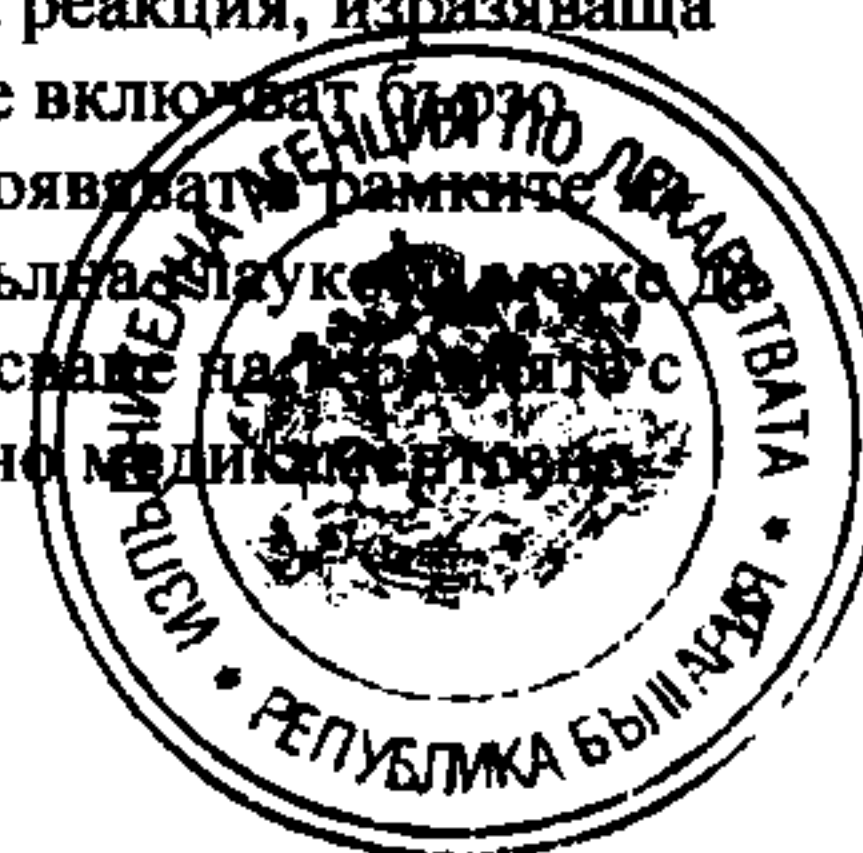
Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени лица могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на плацебо (вижте точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително и амлодипин, трябва да се използват с внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан, и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново. Ако диарията не се подобри в течение на една седмица след прекратяването на приема, трябва да се предвиди последваща консултация със специалист (например гастроентеролог).

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, може да предизвика идиосинкратична реакция, изразяваща се с остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват бързо намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след прилагане на медикамента. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Първа терапевтична стъпка е прекъсване на лечението с хидрохлоротиазид в най-кратък възможен срок. Може да се наложи незабавно медицинско лечение.



или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано. Рискови фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да бъдат анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вижте точка 4.8).

Бременност

Лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с ангиотензин II-рецепторни антагонисти не е крайно необходима, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност за приложение при бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация

Олмезид Трио не е показан при деца и юноши под 18 годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст дозата трябва да се увеличава с внимание.

Фоточувствителност

Докладвани са случаи на реакции на фоточувствителност при тиазидни диуретици (вижте точка 4.8). Ако се появи реакция на фоточувствителност по време на лечение с Олмезид Трио, се препоръчва да се преустанови приема. Ако се налага възобновяване на прилагането на диуретика, се препоръчва да се предпазват участъците, изложени на слънце или изкуствени UV-лъчи.

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 спрян приемът на Олмезид Трио 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

Както при всяко антихипертензивно средство, прекаленото намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

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

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

Както при всички други ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на намаляване на артериалното налягане на олмесартан е до известна степен по-нисък при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти; въпреки това, този ефект не е наблюдаван при нито един от трите клинични проучвания с Олмезид Трио, в които са включени чернокожи пациенти (30%); вижте също точка 5.1.



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

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможни взаимодействия, свързани с комбинацията Олмезид Трио:

Едновременно приложение, което не се препоръчва

Литий

Обратимо покачване на серумните концентрации и токсичността на лития се съобщават при едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко с ангиотензин II рецепторни антагонисти. В допълнение бъбречният клирънс на лития се понижава от тиазидите и като следствие може да се увеличи рискът от литиева токсичност. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на Олмезид Трио и литий (вижте точка 4.4). Ако приложението на тази комбинация се окаже необходимо се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Баклофен

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

НСПВС (напр. ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици и на 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 ангиотензин II рецепторни антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително възможна бъбречна недостатъчност, която обичайно е обратима. Поради това, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се обърне внимание на проследяване на бъбречната функция след започване на едновременната терапия и периодично 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 Олмезид Трио може да бъде усилен от едновременното приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, сънотворни или антидепресанти

Може да настъпи усилване на ортостатична хипотония.



Едновременно приложение не се препоръчва

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).

Едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да увеличат серумните нива на калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване на стойностите на серумния калий (вижте точка 4.4). В случай че лекарствени продукти, които повлияват калия, трябва да се предписват в комбинация с Олмезид Трио, се препоръчва проследяване на серумния калий.

Едновременно 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).

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

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил с правастатин не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на двете съставки при здрави лица.

Олмесартан не оказва клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките цитохром Р450 ензими 1А1/2, 2А6, 2С8/9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4 *in vitro* и няма или оказва минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром Р450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствените продукти, които се посочените по-горе цитохром Р450 ензими.

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Едновременно приложение на амлодипин с мощни или умерени СYP3A4 инхибитори (като кларитромицин, еритромицин, итраконазол, ветоконазол, азолни противогъбични, макролиди като еритромицин или кларитромицин, тетрациклини, тетрациклин или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията към амлодипин.



Клиничните ефекти от тези фармакокинетични промени може да са по-изявени при пациенти в старческа възраст. Има повишен риск от хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите и коригиране на дозата при необходимост.

CYP3A4 индуктори

При едновременно прилагане с известни индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това трябва да се следи кръвното налягане и да се регулира дозата, както по време на, така и след едновременния прием, особено със силни индуктори на CYP3A4 (например, рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като може да се увеличи бионаличността при някои пациенти, което води до увеличаване на ефекта на намаляване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани камерно мъждене и сърдечносъдов колапс, които са свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектът на амлодипин за понижаване на артериалното налягане се прибавя към понижаващия артериалното налягане ефект на други антихипертензивни средства.

В клинични проучвания за взаимодействие, амлодипин не повлиява фармакокинетичния профил на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличаване на експозицията към симвастатин в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Намалете дозата на симвастатин на 20 mg дневно при пациенти, които приемат амлодипин.

Такролимус: Има риск от повишаване на кръвните нива на такролимус при едновременен прием с амлодипин. С цел избягване интоксикацията с такролимус, при приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо проследяване на кръвните нива на такролимус и коригиране на дозата при необходимост.

Циклоспорин: В проспективно проучване с пациенти с бъбречна трансплантация е установено средно увеличение с 40% на общите нива на циклоспорин при едновременната му употреба с амлодипин. Едновременната употреба на Олмесид Трио с циклоспорин може да доведе до повишена експозиция на циклоспорин. При комбинирано лечение е необходимо наблюдение на общото ниво на циклоспорин, както и намаляване на дозата при необходимост.

Възможни взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Едновременно приложение не се препоръчва

Лекарствени продукти, които повлияват нивото на калия

Калий-изчерпващият ефект на хидрохлоротиазид (вижте точка 4.4) може да се потвърди при едновременното приложение на други лекарствени продукти, които са свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради това едновременно приложение не се препоръчва.



Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Соли на калция

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 проследяват и дозата на калция да се коригира в съответствие с това.

Холестирамин и холестиолови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава при наличието на анионни обменни смоли.

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства изявата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, които се влияят от нарушаването на нивата на серумния калий

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

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

Недеполяризиращи скелетни мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

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

Антихолинергични средства (например атропин, бипериден)

Нарастване на бионаличността на тиазидните диуретици посредством забавяне на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин)

Лечението с тиазиди може да повлияе въглехидратния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вижте 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

Хипергликемизиращия ефект на бета-блокерите и диазоксида може да се усили от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефектът от пресорните амини може да е понижен.

Лекарствени продукти, които се прилагат за лечение на подагра (напр. пробенацид, сулфинтиразон и алопуринол)



Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени средства, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазиди може да повиши честотата на реакции на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Амантадин

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

Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

Салицилати

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

Метилдопа

Има изолирани съобщения за настъпване на хемолитична анемия 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 повишаване на стойностите на уреята. Това взаимодействие вероятно не е приложимо за доксициклин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Приложението на Олмезид Трио е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър от бременността (вижте точки 4.3 и 4.4). Като се вземат предвид ефектите на отделните съставки на този комбиниран продукт върху бременността, приложението на Олмезид Трио не се препоръчва през първия триместър от бременността (вижте точка 4.4).

Олмесартан медоксомил

Приложението на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Приложението на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства, касаещи риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър от бременността, не са убедителни; не може, обаче, да се изключи слабо нарастване на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват за този клас медикаменти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин рецепторен блокер не се счита за изключително важно, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на лечение с други антихипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност за приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че при хора експозицията към ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър причинява фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, мъртворождение).



на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също точка 5.3).

В случай че е имало експозиция към ангиотензин II рецепторен антагонист след 2^{ри} триместър на бременността, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа. Бебетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вижте също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

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

Хидрохлоротиазид преминава плацентата. Като се има предвид фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговото приложение през 2^{ри} и 3^{ти} триместър може да компрометира фето-плацентарната 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 прееклампсия поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на болестта.

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

Амлодипин

Данните от ограничен брой експозирани бременности не показват, че амлодипин или другите антагонисти на калциевите рецептори оказват неблагоприятни ефекти върху здравето на фетуса. Може да е налице, обаче, риск от протрахиране на раждането.

Кърмене

По време на кърмене не се препоръчва употребата на Олмезид Трио и е за предпочитане алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при отглеждане на новородено или родено преждевременно дете.

Олмесартан преминава в млякото при кърмещи плъхове. Не е известно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата при хора. Амлодипин се екскретира в човешкото мляко. Количеството от майчината доза, преминало в новороденото, се определя чрез интерквартилен диапазон от 3 - 7%, до максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета не е известен.

Хидрохлоротиазид преминава в малки количества в кърмата при хора. Тиазидите във високи дози, които водят до интензивна диуреза, може да подтиснат образуването на кърма. Употребата на Олмезид Трио по време на кърмене не се препоръчва. Ако Олмезид Трио се използва по време на кърмене, трябва да се поддържа възможно най-ниска доза.

Фертилитет

Съобщавани са обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали.

Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета на мъжките индивиди (вижте точка 5.3).

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, обаче, че понякога при пациенти, които приемат антихипертензивно лечение, могат да настъпят замаяност, главоболие, гадене или умора и тези симптоми могат да нарушат способността за реагиране. Необходимо е внимание особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Безопасността на олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид е изследвана в клинични проучвания със 7826 пациента, получаващи олмесартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции от клинични проучвания, от проучвания, проведени след разрешаване за употреба, и спонтанни доклади са обединени с таблица 1 за комбинацията Олмезид Трио, както и за отделните компоненти олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид въз основа на известния профил за безопасност на отделните компоненти.

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечение с Олмезид Трио са периферен оток, главоболие и замаяност.

Следващите термини се прилагат с цел да се класифицира настъпването на нежелани реакции:

Много чести (> 1/10)

Чести (>1/100 до <1/10)

Нечести (>1/1 000 до <1/100)

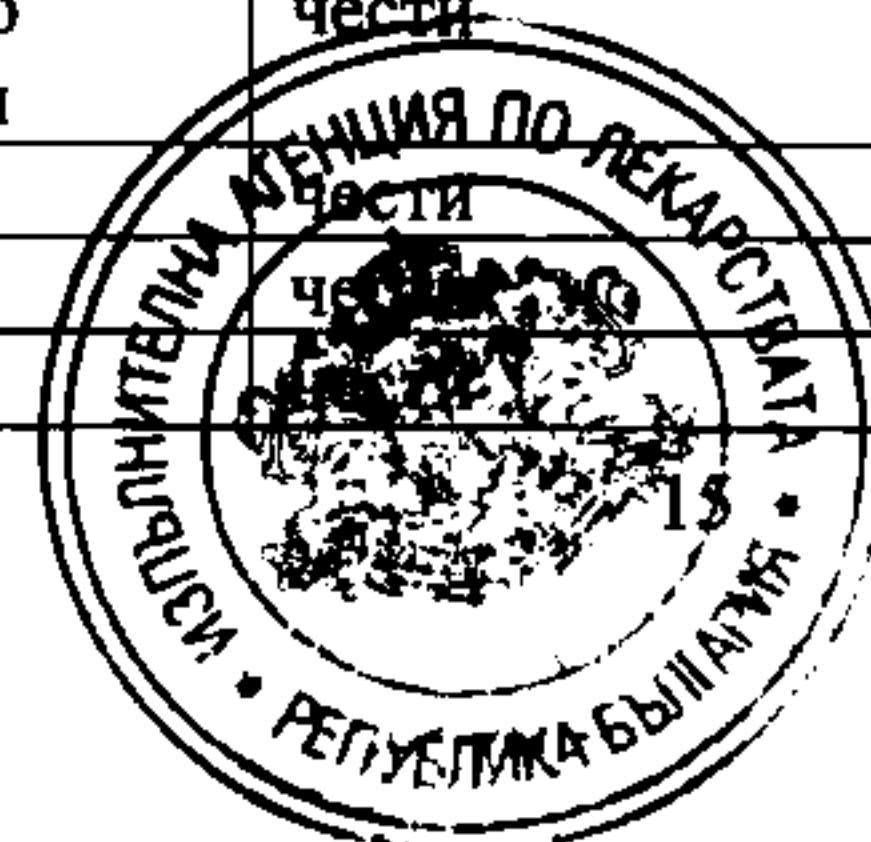
Редки (>1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (<1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1

MedDRA Системно-органни класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Олмезид Трио	Олмесартан	Амлодипин	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	чести			
	назофарингит	чести			
	Инфекция на пикочните пътища	чести	чести		
	сиалоаденит				редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения			много редки	редки
	тромбоцитопения		нечести	много редки	редки
	потискане на костния мозък				редки
	неутропения/агранулоцитоза				редки
	хемолитична анемия				редки
	апластична анемия				редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция		нечести		
	Лекарствена свръхчувствителност			много редки	
Нарушения на метаболизма и храненето	хиперкалиемия	нечести	редки		
	хипокалиемия	нечести			чести
	анорексия				нечести
	глюкозурия				чести
	хиперкалциемия				чести
	хипергликемия			много редки	чести
	хипомагнезиемия				чести
	хипонатриемия				
	хипохлоремия				



	хипертриглицеридеми я		чести		
	хиперхолестеролемиа				много чести
	хиперурикемия		чести		много чести
	хипохлоремична алкалоза				много редки
Психични нарушения	състояние на обърканост			редки	чести
	депресия			нечести	редки
	апатия				редки
	раздразнителност			нечести	
	безпокойство				редки
	промени в настроението (включително тревожност)			нечести	
	Нарушения на съня (включително безсъние)			нечести	редки
Нарушения на нервната система	замаяност	чести	чести	чести	чести
	главоболие	чести	чести	чести	чести
	постурална замаяност	нечести			
	пресинкоп	нечести			
	дисгеузия			нечести	
	хипертония			много редки	
	хипоестезия			нечести	
	парестезия			нечести	редки
	Периферна невропатия			много редки	
	сънливост			чести	
	синкоп			нечести	
	конвулсии				редки
	загуба на апетит				нечести
	тремор			нечести	
	екстрапирамидни нарушения			с неизвестна честота	
Нарушения на очите	Зрителни нарушения (включително диплопия, замъглено виждане)			чести	редки
	намалено отделяне на сълзи				редки
	влошаване на миопия				нечести
	ксантоскопия				редки
	остра миопия, остра закритоъгълна глаукома (вижте точка 4.4)				С неизвестна честота
	вертиго	нечести	нечести		



Нарушение на ухото и лабиринта	тинитус			нечести	
Сърдечни нарушения	палпитация	чести		чести	
	тахикардия	нечести			
	миокарден инфаркт			много редки	
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			нечести	редки
	Ангина пекторис		нечести	нечести (вкл. влошаване на ангина пекторис)	
Съдови нарушения	хипотония	чести	редки	нечести	
	зачервяване	нечести		чести	
	Ортостатична хипертония				нечести
	Васкулит (включително некротизиращ ангиит)				
	тромбоза				редки
	емболизъм				редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	нечести	чести	нечести	
	бронхит		чести		
	диспнея			чести	редки
	фарингит		чести		
	ринит		чести	нечести	
	Остра интерстициална пневмония				редки
	Респираторен дистрес				нечести
	Белодробен оток				редки
	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)				много редки
Стомашно-чревни нарушения	диария	чести	чести		чести
	гадене	чести	чести	чести	чести
	запек	чести			чести
	сухота в устата	нечести		нечести	
	Коремна болка		чести	чести	чести
	Промяна в чревната функция (вкл. диария и запек)			чести	
	метеоризъм				чести
	диспепсия		чести	чести	
	гастрит			много редки	
	дразнене на стомаха				
	гастроентерит		чести		



	хиперплазия на венците			много редки	
	паралитичен илеус				много редки
	панкреатит			много редки	редки
	повръщане		нечести	нечести	чести
	Шпру-подобна ентеропатия (вижте точка 4.4)		много редки		
	Интестинален ангиоедем		редки		
Хепато-билиарни нарушения	хепатит			много редки	
	автоимунен хепатит*		С неизвестна честота		
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			много редки	редки
	Остър холецистит				редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция			нечести	
	ангиоедем		редки	много редки	
	Алергичен дерматит		нечести		
	Еритема мултиформе			много редки	
	еритема				нечести
	Подобни на лупус еритематозус кожни реакции				редки
	екзантем		нечести	нечести	
	Ексфолиативен дерматит			много редки	
	хиперхидроза			нечести	
	Реакции на фоточувствителност			много редки	нечести
	пруритус		нечести	нечести	нечести
	пурпура			нечести	нечести
	Оток на Квинке			много редки	
	обрив		нечести	нечести	нечести
	Реактивация на кожен лупус еритематозус				редки
	Токсична епидермална некролиза			с неизвестна честота	редки
	Промяна в цвета на кожата			нечести	
	Синдром на Стивънс-Джонсън			много редки	
	уртикария		нечести	нечести	



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулен спазъм	чести	редки	чести	
	Подуване на ставите	чести			
	Мускулна слабост	нечести			редки
	Подуване на глезените			чести	
	артралгия			нечести	
	артрит		чести		
	Болка в гърба		чести	нечести	
	пареза				редки
	миалгия		нечести	нечести	
	Скелетна болка		чести		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	полакиурия	чести			
	Увеличена честота на уриниране			нечести	
	Остра бъбречна недостатъчност		редки		
	хематурия		чести		
	Нарушения в уринирането			нечести	
	никтурия			нечести	
	Интерстициален нефрит				редки
	Бъбречна недостатъчност		редки		редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		нечести	нечести
	гинекомастия			нечести	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	чести	нечести	чести	
	Периферен оток	чести	чести		
	Умора	чести	чести	чести	
	Болка в гърдите		чести	нечести	
	треска				редки
	Грипоподобни симптоми		чести		
	летаргия		редки		
	неразположение		нечести	нечести	
	оток			много чести	
	болка		чести	нечести	
Изследвания	Оток на лицето		нечести		
	Повишени стойности на креатинин	чести	редки		чести
	Повишени стойности на урея в кръвта	чести	чести		чести
	Повишени стойности на пикочна киселина в кръвта	чести			
	Повишени стойности на калий в кръвта	нечести			
	Повишени стойности на гамаглутамил трансфераза в кръвта	нечести			



	Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	нечести			
	Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза	нечести			
	Повишени стойности на чернодробните ензими		чести	много редки (най-често вследствие на холестаза)	
	Повишени стойности на креатин фосфокиназа в кръвта		чести		
	Намаляване на теглото			нечести	
	Увеличаване на теглото			нечести	

*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, наблюдавани през периода на прием на ангиотензин II рецепторни блокери. Съобщени са единични случаи на екстрапирамидален синдром при пациенти, лекувани с амлодипин.

Допълнителни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания или от постмаркетинговия опит с комбинация от фиксирани дози на олмесартан медоксомил и амлодипин, които не са съобщени за Олмезид Трио, монотерапия с олмесартан медоксомил или с амлодипин или са докладвани с по-висока честота при двойната комбинация (Таблица 2):

Таблица 2: Комбинация на олмесартан медоксомил и амлодипин				
Системно-органни класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции		
Нарушения на имунната система	Редки	Лекарствена свръхчувствителност		
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Болка в горната част на корема		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Намаляване на либидото		



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Отоци с тестовата консистенция	
	Нечести	Летаргия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в крайниците	

Допълнителни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания или от постмаркетинговия опит с комбинация от фиксирани дози на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, които не са съобщени за Олмезид Трио, монотерапия с олмесартан медоксомил или с хидрохлоротиазид или са докладвани с по-висока честота за двойната комбинация (Таблица 3):

Таблица 3: Комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид		
Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на нервната система	Редки	Нарушения на съзнанието (като загуба на съзнание)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Екзема
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан	Нечести	Болка в крайниците
Изследвания	Редки	Слабо понижаване на средните стойности на хемоглобина и хематокрита

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми



Максималната доза на Олмезид Трио е 40 mg/10 mg/25 mg веднъж дневно. Няма съобщения за случаи на предозиране с Олмезид Трио при хора. Най-вероятният ефект от предозирането с Олмезид Трио е хипотония.

Най-вероятните ефекти от предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; може да възникне брадикардия, ако настъпи парасимпатикусова (вагусова) стимулация.

Може да се очаква, че предозирането с амлодипин ще доведе до изразена периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и възможно продължителна системна хипотония, включително до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат на ексцесивна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулен спазъм и/или да усили сърдечни аритмии, свързани със съпътстващо приложение на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

В случай на предозиране с Олмезид Трио, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Поведението се определя от времето, изминало от поглъщането и от тежестта на симптомите.

Ако приемът е станал наскоро, може да се има предвид стомашна промивка. При здрави лица незабавното приложение на активен въглен до 2 часа след поглъщането на амлодипин е показало, че съществено понижава абсорбцията на амлодипин.

Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране с Олмезид Трио, изисква активно поддържащо поведение насочено към сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробна функция, повдигане на крайниците и контрол на циркулиращия обем течности и диурезата. Приложението на вазоконстриктор би могло да бъде от полза за възстановяване на съдовия тонус и на артериалното налягане при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат би могъл да бъде от полза за премахване на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Често трябва да се мониторира стойността на серумните електролити и креатинина. При настъпване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с бързо приложение на заместително лечение със соли и течности.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, диализата не би била от полза. Не е известно дали олмесартан или хидрохлоротиазид се диализират.

Не е установена степента, до която олмесартан и хидрохлоротиазид се извличат при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: ангиотензин II антагонисти, блокери на калциевите канали



диуретици.
АТС код: C09DX03

Олмезид Трио е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист - олмесартан медоксомил, блокатор на калциевите канали - амлодипинов безилат и тиазиден диуретик - хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане до по-голяма степен в сравнение с всяка от съставките по отделно.

Механизъм на действие

Веществото олмесартан медоксомил е селективен ангиотензин II (AT1) рецепторен антагонист. 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, стимулиране на сърцето и бъбречната реабсорбция на натрий.

Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект на ангиотензин II като блокира свързването му към AT1 рецептора в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура 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 данни за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при продължително приложение или за рибануд хипертония след внезапно преустановяване на терапията.

Еднократен дневен прием на олмесартан медоксомил осигурява ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане през 24-часовия дозов интервал. Еднократното дневно дозиране осигурява сходно понижаване на артериалното налягане както и двукратно дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериалното налягане се достига на 8^{ма} седмица след започване на лечението, макар че съществена част от понижавания артериалното налягане ефект вече се наблюдава след 2-седмично лечение.

Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболяемостта 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 лекарства, 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, получаващи олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечносъдови смъртност не е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 23 пациента (2,3%) при плацебо).



(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 Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия), изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдови 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 сърдечносъдова 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 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

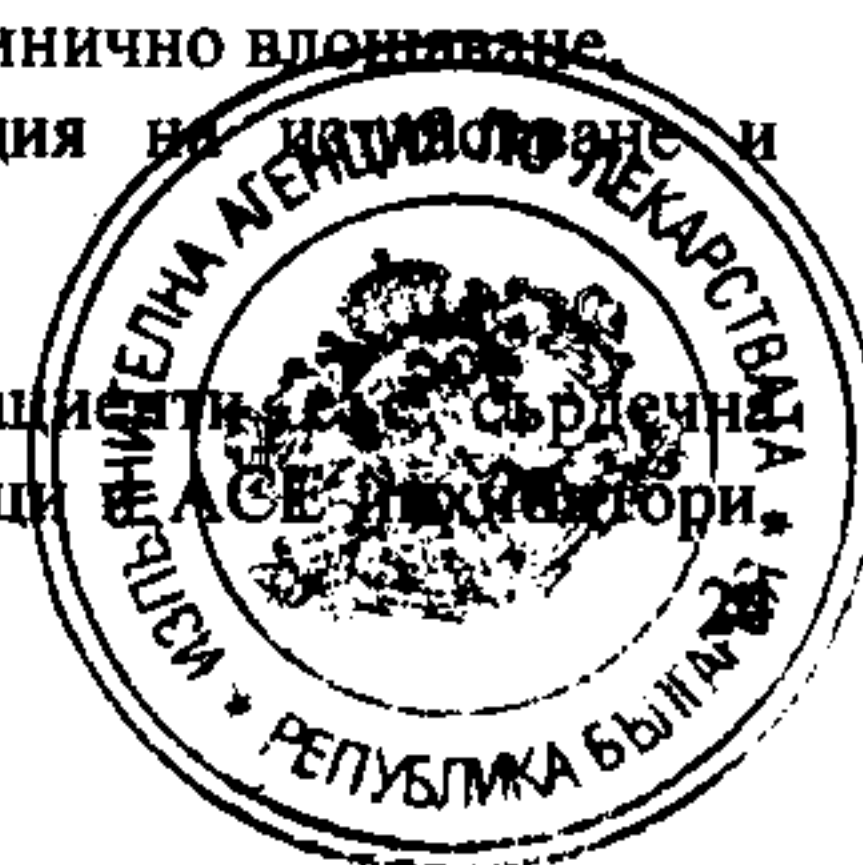
Компонентът амлодипин в Олмезид Трио е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциевите йони през потенциал-зависимите L-тип калциев каналчета в сърцето и гладката мускулатура. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва и към дихидропиридиновите, и към недихидропиридиновите свързващи места. Амлодипин е относително селективен към съдовете, с по-изразен ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение с мускулните клетки на сърцето. Антихипертензивният ефект на амлодипин произлиза от директния релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферното съпротивление и отгук на артериалното налягане.

При пациенти с хипертония амлодипин води до дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при дългосрочно лечение или за рибаянд хипертония след внезапно преустановяване на лечението.

След приложение на терапевтични дози при пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в легнало, седнало и изправено положение. Хроничното приложение на амлодипин не се свързва със значими изменения на сърдечната честота или нивата на плазмените катехоламини. При пациенти с хипертония с нормална бъбречна функция, терапевтични дози амлодипин понижават резистентността на бъбречните съдове и повишават скоростта на гломерулната филтрация и ефективния плазмен бъбречен кръвоток, без да променя филтрационната фракция или протеинурия.

В хемодинамични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и в клинични проучвания, базирани на тестове с натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA, не се установява амлодипин да предизвиква каквото и да било клинично влошаване, което се оценява по физическата издръжливост, левокамерната фракция на изхвърляне и клиничните белези и симптоми.

Плацебо контролирано проучване (PRAISE) проектирано да оцени пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които получават дигиталис, диуретици и ACE инхибитори.



показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) за амлодипин със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми и обективни доказателства за съпътстваща исхемична болест, на стабилни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не оказва ефект върху общата или сърдечно-съдова смъртност. В същата тази популация амлодипин се свързва с нарастване на честотата на белодробен оток, макар че няма значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост - смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT, проучване за антихипертензивно и намаляващо липидите лечение за превенция на сърдечни инциденти) е представено, за да сравни по-нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE-инхибитор) като лечения на първи избор спрямо тиазиден диуретик хлорталидон 12,5 — 25 mg/ден при лека до умерена хипертония. Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите имат поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително: предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включването) или описано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5 %), диабет тип 2 (36,1 %), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настоящо тютюнопушене (21,9%). Първичната крайна цел е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или не-фатален миокарден инфаркт. Няма значими разлики в началната крайна цел между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. От вторичните цели честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечно-съдова крайна цел) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с тази на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Въпреки това няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролити, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително равни количества. Диуретичният ефект на хидрохлоротиазид понижава плазменния обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон, с последващо нарастване на уринната загуба на калий и бикарбонати, и понижаване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II и поради това едновременно приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист води до намаление в загубите на калий, свързани с тиазидните диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диуретичният ефект настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва около 4 часа след приема на дозата, докато ефектът продължава приблизително 6-12 часа.

Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочната монотерапия с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

Резултати от клинични проучвания

В 12-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, проучване с паралелни групи при 2 492 пациенти (67% от пациентите са от кавказката раса), лечението с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10mg/25 mg води до значимо по-голямо понижаване на диастолното и систолното артериално налягане, отколкото лечението със съответните двойни комбинации, съответно олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg, олмесартан медоксомил 40 mg плюс хидрохлоротиазид 25 mg и амлодипин 10 mg плюс хидрохлоротиазид 25 mg.



Допълнителният ефект на понижаване на артериалното налягане от олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg, сравнен със съответните двойни комбинации е между -3,8 и -6,7 mmHg за диастолично налягане в седнало положение и между -7,1 и -9,6 mmHg за систолно артериално налягане в седнало положение и се проявява през първите две седмици.

Процентът на пациентите, които достигат прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациентите без диабет и <130/80 mmHg за пациентите с диабет) на 12-та седмица варира от 34,9% до 46,6% при терапевтичните групи с двойна комбинация спрямо 64,3% за олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg.

Във второ двойно-сляпо, рандомизирано проучване с паралелни групи при 2690 пациента (99,9 % пациенти от кавказката раса), при лечение с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) се наблюдава сигнификантно по-голямо намаляване на диастоличното и систолното артериално налягане в сравнение със съответстващата двойна комбинация, олмесартан 20 mg плюс амлодипин 5 mg, олмесартан 40 mg плюс 5 mg амлодипин и олмесартан 40 mg плюс 10 mg амлодипин, съответно след 10 седмици лечение.

Допълнителният ефект за намаляване на артериалното налягане от комбинацията олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид в сравнение със съответстващата двойна комбинация е между -1,3 и -1,9 mmHg за диастолично артериално налягане в седнало положение и между -2,7 и -4,9 mmHg за систолно артериално налягане в седнало положение.

Съотношението на пациентите, които достигат целевите стойности на артериалното (<140/90 mmHg за пациентите без диабет и <130/80 mmHg за пациентите с диабет) на 10-та седмица варира от 42,7 % до 49,6 % за групите на лечение с двойната комбинация в сравнение с 52,4 % до 58,8 % за тройната комбинация олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид.

В рандомизирано, двойно-сляпо проучване с добавъчно лечение на 808 пациента (99,9 % пациенти от кавказката раса) недобре контролирани след 8-седмична терапия с двойна комбинация олмесартан 40 mg плюс амлодипин 10 mg, лечението с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид води числено до допълнително намаляване на артериалното налягане в седнало положение от -1,8/-1,0 mmHg, при лечение с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40mg/10 mg/12,5 mg и статистически значимо допълнително намаляване на артериалното налягане в седнало положение от -3,6/-2,8 mmHg при лечение с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg, в сравнение с олмесартан 40 mg плюс амлодипин 10 mg двойна комбинация.

Лечението с тройната комбинация олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg тройна комбинация води до статистически значимо по-голям процент на лица, достигнали до прицелните стойности на артериалното налягане в сравнение с лечение с олмесартан 40 mg плюс амлодипин 10 mg двойна комбинация (41,3% спрямо 24,2%); лечението с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/12,5 mg тройна комбинация води числено до по-голям процент лица, достигнали прицелните стойности на артериалното им налягане в сравнение с лечение с олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg двойна комбинация (29,5% спрямо 24,2%) при пациенти недобре контролирани с двойната комбинация.

Антихипертензивният ефект на Олмезид Трио е подобен независимо от възрастта и пола, а също така е подобен при пациенти с или без диабет.

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. 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид не оказва клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на всеки от компонентите при здрави лица.

След перорално приложение на Олмезид Трио при нормални здрави възрастни, максимални плазмени концентрации на олмесартан, амлодипин и хидрохлоротиазид се достигат за приблизително 1,5 до 3 часа, 6 до 8 часа и 1,5 до 2 часа, съответно. Скоростта и степента на абсорбция на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид от Олмезид Трио са същите, както когато се прилагат като двойна фиксирана комбинация от олмесартан медоксомил и амлодипин заедно с хидрохлоротиазид като отделна таблетка или когато се прилага като фиксирана двойна комбинация от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид заедно с амлодипин като отделна таблетка в същите дози. Храната не повлиява бионаличността на Олмезид Трио.

Олмесартан медоксомил

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е прекурсор. Той бързо се превръща до фармакологично активния метаболит олмесартан от естерази в чревната лигавица и в порталния кръвоток посредством абсорбция в стомашно-чревния тракт. В плазмата или екскретите не се установява интактен олмесартан медоксомил или интактната странична верига на частта медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан таблетки е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се постига след перорален прием на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан



повишават приблизително линейно с нарастващи еднократни перорални дози, достигащи до около 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 свързани с пола разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висок процент с плазмените протеини (99,7%), но възможността за клинично значими взаимодействия поради изместване от плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани активни вещества, които във висок процент се свързват 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 интравенозното дозиране е ниско (16- 29 L).

Биотрансформация и елиминиране

Общият плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 L/h (CV 19%) и е сравнително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (прибл. 90 L/h). След еднократна перорална доза на белязан с ^{14}C олмесартан медоксомил, 10-16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част през първите 24 часа от приложението на дозата) и остатъкът от радиоактивността се екскретира във фецеса. Въз основа на системна бионаличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очиства посредством бъбречна екскреция (прибл. 40%) и хепатобилиарна екскреция (прибл. 60%). Цялата установима радиоактивност се идентифицира като 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 (вижте точка 4.3).

Крайното време на полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократен перорален прием. Равновесно състояние се достига след 2-5 дни прием и последващо акумулиране не се наблюдава след 14 дни повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5-0,7 L/h и не зависи от дозата.

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).

Амлодипин

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени нива около 6-12 часа след приемане на доза. Абсолютната бионаличност е оценена между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от едновременния прием с храна.

Биотрансформация и елиминиране



Крайният полуживот на елиминиране е около 35-50 часа, съответстващ при дозиране един път дневно. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция и разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора и почти напълно се екскретира като непроменено активно вещество в 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.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отказа задължението за предоставяне резултатите от проучванията с олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид във всички подгрупи от педиатричната популация с есенциална хипертония.

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и повече)

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 (вижте точка 4.2).

Това може поне отчасти да се дължи на средното понижаване на бъбречната функция в тази група пациенти. Препоръчваният дозов режим при пациентите в старческа възраст, обаче, е същият, въпреки че е необходимо повишено внимание при повишаване на дозата.

Времето за достигане на максималните плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Налице е тенденция за понижаване на клирънса на амлодипин, което води до нарастване на AUC и на времето на полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и на времето на полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са според очакванията за пациентите в тази възрастова група в това проучване (вижте т. 4.4).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е редуциран както при здрави, така и при пациенти с хипертония в старческа възраст в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане AUC на олмесартан в равновесно състояние нараства с 62%, 82% и 179% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, съответно, в сравнение със здрави контроли (вижте точки 4.2 и 4.4). Фармакокинетиката на олмесартан медоксомил при пациенти, които провеждат хемодиализа, не е изследвана.

Амлодипин екстензивно се метаболизира до неактивни метаболити. Десет процента от амлодипина се екскретира непроменено в урината. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречното увреждане. При тези пациенти, амлодипин може да се прилага в обичайната доза. Амлодипин не се диализира.



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

Чернодробно увреждане

След еднократно перорално приложение, нивата на AUC на олмесартан са с 6% и 65% по-високи съответно при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, отколкото при съответстващите им съгласувани здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2^{на} час след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократни дози при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е 65% по-висока отколкото при съответстващите здрави контроли. Средните C_{max} нива на олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2 и 4.4).

Наличните са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Клирънсът на амлодипин се понижава и времето на полуживот се удължава при пациенти с увредена чернодробна функция, което води до нарастване на AUC с приблизително 40% - 60% (вижте точки 4.2 и 4.4).

Чернодробното увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Олмесартан медоксомил/амлодипин/ хидрохлоротиазид комбинация

Проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове демонстрира, че комбинираното приложение на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид не усилва някоя от съобщените преди това и съществуващи токсичности на отделните съставки и не причинява каквато и да било нова токсичност, както и не се наблюдавал синергични от токсикологична гледна точка ефекти.

Не са провеждани допълнителни изпитвания за мутагенност, канцерогенност и репродуктивна токсичност за олмесартан/амлодипин/хидрохлоротиазид поради добре известния профил на безопасност на отделните активни вещества.

Олмесартан медоксомил

В проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил показва подобни ефекти, както AT_1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори: повишени нива на нитроген кръвна урея (BUN) и креатинин, намаляване на теглото на сърцето, намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), хистологични показатели за бъбречно увреждане (регенеративна лезия на бъбречния епител, удебеляване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил, също са се появили в предклинични проучвания за други AT_1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори и може да бъдат намалени при едновременно перорално приложение на натриев хлорид.

Подобно на други AT_1 рецепторни антагонисти олмесартан медоксомил повишава случаите на хромозомна чупливост в клетъчни култури *in vitro*, но не *in vivo*. Като цяло данните от програми за изследвания за обща генотоксичност предполагат, че олмесартан е малко вероятно да прояви генотоксични ефекти при клинично приложение. Олмесартан не е канцерогенен при плъхове или трансгенни мишки.

В репродуктивни проучвания при плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилността и няма доказателства за тератогенен ефект. Подобно на други ангиотензин II антагонисти



преживяемостта на поколението е намалена и е наблюдавана пелвична дилатация на бъбреците след експозиция на майките по време на късна бременност и кърмене. При зайци няма данни за фетотоксични ефекти.

Амлодипин

Репродуктивна активност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки са показали забавяне на раждането, увеличена продължителност на раждането и понижена преживяемост на потомството при дозировка около 50 пъти по-висока от препоръчителната доза при хора на база съотношението на mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/дневно (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора на базата съотношението на 10 mg на базата на съотношението mg/m²). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора на базата на съотношението mg/kg, са установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Канцерогенност, мутагенност

Плъхове и мишки, лекувани с амлодипин при прием за две години, при концентрация изчислена да осигури нива на дневна доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно не показват доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на съотношението mg/m², а за плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не за плъхове. Мутагенни проучвания показват, че няма лекарствено-свързани ефекти както на генно, така и на хромозомно ниво.

*На базата на тегло на пациент 50 kg

Хидрохлоротиазид

Проучвания с хидрохлоротиазид показват нееднозначни доказателства за генотоксичен и канцерогенен ефект при някои експериментални модели. Въпреки това богатият опит при хора с хидрохлоротиазид не показва връзка между неговата употреба и повишената поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

- Лактоза монохидрат
- микрокристална целулоза
- кросповидон (тип А)
- колоиден, безводен силициев диоксид
- магнезиев стеарат.

Филмово покритие

- Опадрай® II розов 31F270001 (хипромелоза, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, диоксид, жълт железен оксид, червен железен оксид, черен железен оксид, магнезиев стеарат, 5 mg/5 mg/12,5 mg).



- Опадрай® II жълт 31F220014 (хипромелоза, лактоза монохидрат, макрогол, титанов диоксид, жълт железен оксид, червен железен оксид) (за 40 mg/5 mg/12,5 mg).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

oPA-Alu-PVC//Alu блистер

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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:

Олмезид Трио 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20210145

Олмезид Трио 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20210146

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

Дата на първо разрешаване: 02.06.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2025

