

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Olmesta Plus 40 mg/12,5 mg film-coated tablets

Олместа Плюс 40 mg/25 mg филмирани таблетки
Olmesta Plus 40 mg/25 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220176/72
Разрешение №	68552-3
ВГ/МА/МР	16-04-2025
Оригинален №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки

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

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 292,37 mg лактоза монохидрат и 0,007 mg сънсет жълто FCF (E 110).

Олместа Плюс 40 mg/25 mg филмирани таблетки

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

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 279,87 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки са оранжеви, овални, двойноизпъкнали с размери 15 x 7 mm и с вдлъбнато релефно означение „ОН 41“ от едната страна.

Олместа Плюс 40 mg/25 mg филмирани таблетки са розови, овални, двойноизпъкнали с размери 15 x 7 mm и с вдлъбнато релефно означение „ОН 42“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олместа Плюс е комбинация с фиксирана доза, която е показана при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с олмесартан медоксомил.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Възрастни

Препоръчителната доза Олместа Плюс е 1 таблетка дневно.

Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил.

Олместа Плюс 40 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от фиксираната дозова комбинация Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg.

За удобство пациентите, които получават олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид под формата на отделни таблетки може да преминат към лечение с Олместа Плюс, съдържащ същите компонентни дози.

Олместа Плюс може да се приема със или без храна.

Старческа възраст (на 65 и повече години)

При хора в старческа възраст се препоръчва същата дозировка на комбинацията, както при възрастни.

Необходимо е внимателно мониториране на кръвното налягане.

Бъбречно увреждане

Олместа Плюс е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Максималната доза олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, поради ограниченият опит от по-високи дозировки в тази група пациенти, като се препоръчва провеждане на периодични контролни прегледи.

Поради това употребата на Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е противопоказана във всички стадии на бъбречно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с чернодробно увреждане, които получават диуретик и/или други антихипертензивни средства се препоръчва внимателно мониториране на артериалното налягане и бъбречната функция. При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, като максималната дневна доза не трябва да надвишава 20 mg. Няма опит с олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Следователно Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg не трябва да се използва при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2), както и при холестаза и билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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



- Рефрактерна на лечение хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на олмесартан медоксомил 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).
- Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).
- Умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и нарушения протичащи с билиарна обструкция (вж. точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или хипонатриемия вследствие на мощна диуретична терапия, ограничения на солта, диария или повръщане, може да се появи симптоматична хипотония предимно след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Олместа Плюс.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или предварително съществуващо 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.

Реновазална хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, които се лекуват с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Олместа Плюс не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3).

Максималната доза олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $30 - 60 \text{ ml/min}$) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Въпреки това, при такива пациенти Олместа Плюс $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ и $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва периодичен мониторинг на серумния калий, креатинин и пикочната киселина.

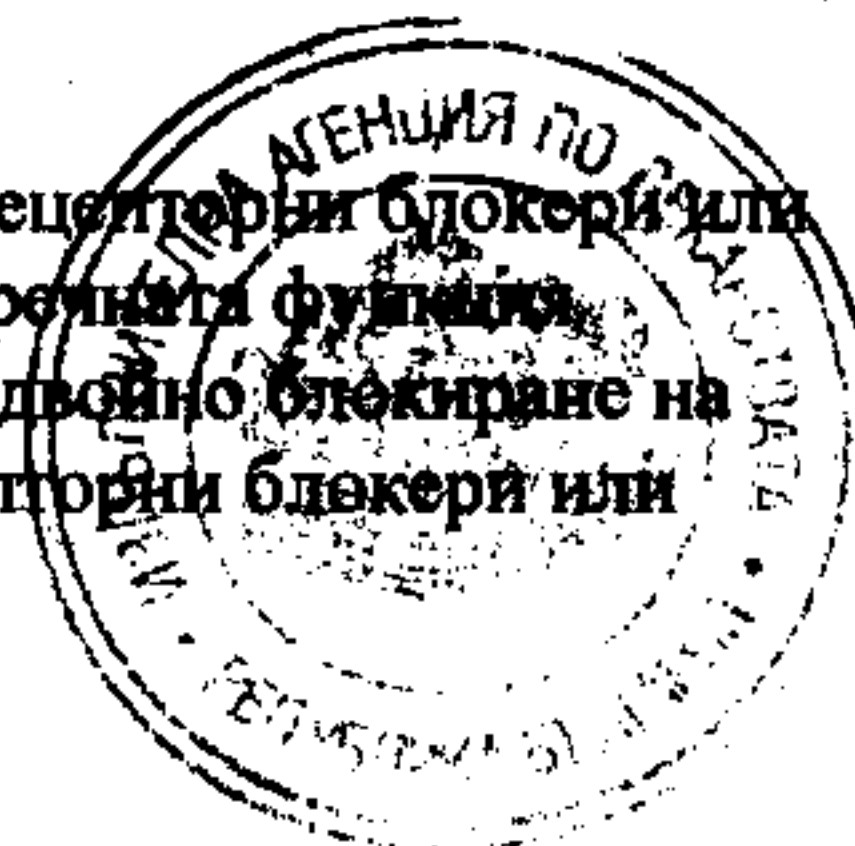
Свързаната с тиазидни диуретици азотемия може да се появи при пациенти с нарушена бъбречна функция. При клинично изявена прогресия на бъбречно увреждане е необходима внимателна преоценка на терапията, като се вземе предвид спиране на лечението с диуретици.

Следователно, Олместа Плюс $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ и $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ е противопоказан във всички стадии на бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Няма опит от приложението на Олместа Плюс при пациенти с наскоро проведена 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 стриктно 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 чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, максималната доза е 20 mg олмесартан медоксомил. Освен това, незначителни промени във водно-електролитния баланс по време на терапия с тиазиди може да ускори развитието на чернодробна кома при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване.

Поради това, употребата на Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказана (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.2).

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и за останалите вазодилататори, при пациенти със стеноза на аортна или митрална клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия се препоръчва повишено внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система, поради което употребата на Олместа 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 хипогликемични средства (вж. точка 4.5). В хода на тиазидна терапия може да се изяви латентен диабет.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите са нежелани реакции, за които е известно, че се асоциират с тиазидната терапия.

При някои пациенти получаващи тиазидни диуретици може да се появи хиперурикемия или да се влоши съществуваща подагра.

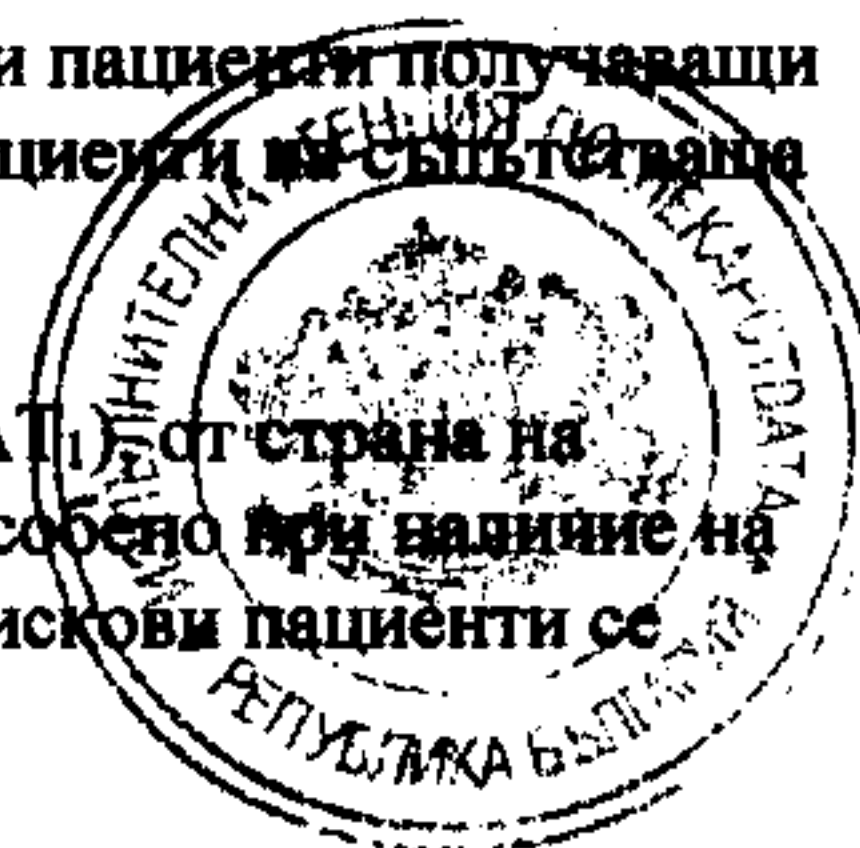
Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти, които са на диуретична терапия се препоръчва периодично определяне на серумните електролити на подходящи интервали от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на водния или електролитния баланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци за водно или електролитно нарушение 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 пациенти с чернодробна цироза, при пациенти получаващи бримкови диуретици, при пациенти с неадекватен прием на електролити и пациенти на съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5).

От друга страна, вследствие на антагонизма на ангиотензин II рецепторите (AT₁) от страна на олмесартан медоксомил в Олместа Плюс може да се появи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При рискови пациенти се



препоръчва адекватно контролиране на серумния калий. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин) трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с Олмesta Плюс (вж. точка 4.5).

Няма доказателства, че олмесартан медоксомил може да намали или предотврати развитието на индуцираната от диуретици хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций с урината и да са причина за интермитентно и лекостепенно повишение на серумния калций в отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Проявата на хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди провеждане на изследване на функцията на паратиреоидните жлези трябва да се спре употребата на тиазидни диуретици.

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

При едематозни пациенти в горещо време може да се развие дилуционна хипонатриемия.

Литий

Както и при останалите лекарствени продукти, съдържащи ангиотензин II рецепторни антагонисти и тиазиден диуретик в комбинация, едновременното приложение на Олмesta Плюс и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5)

Спру-подобна ентеропатия

В много редки случаи има съобщения за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, най-вероятно причинена от локализирана забавена реакция на свръхчувствителност. Чревните биопсии от пациентите често показват вилозна атрофия. Ако пациент развие тези симптоми по време на лечение с олмесартан и при отсъствие на други явни етиологии, лечението с олмесартан трябва незабавно да се преустанови и не трябва да се възобновява. Ако диарията не се подобри през седмицата след преустановяването, трябва да се обсъди допълнителна консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

Интестинален ангиоедем

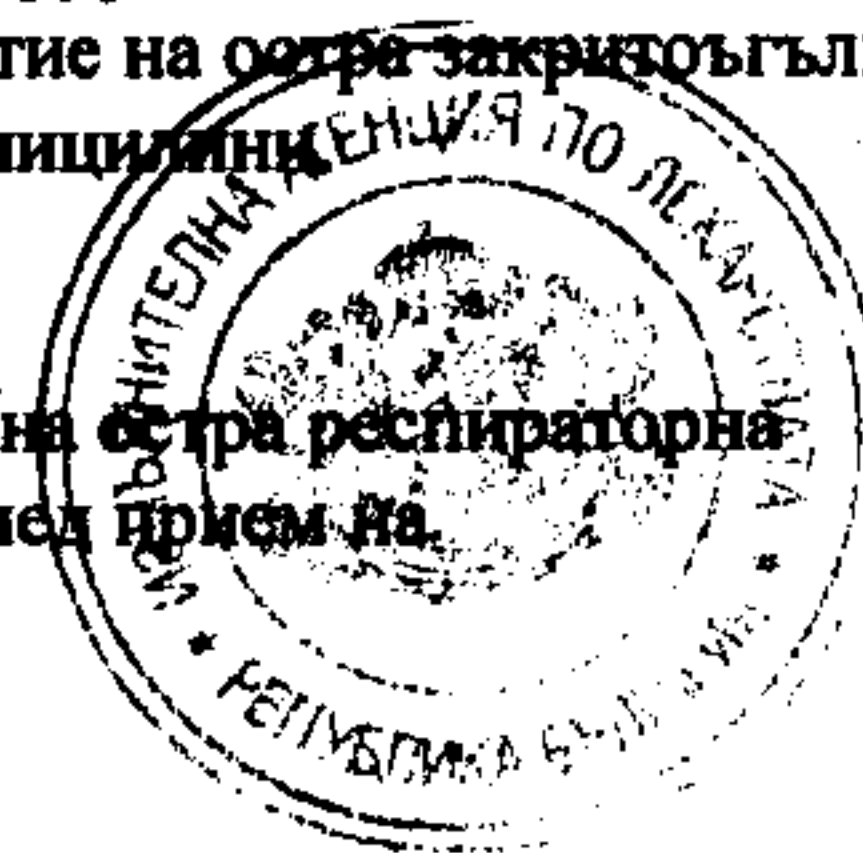
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително олмесартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира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

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 внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

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 ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Олмesta 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.

Етнически различия

Както и при останалите ангиотензин II рецепторни антагонисти, понижаваният артериалното налягане ефект 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 продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се счита за съществено, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на 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).

Други

Както и при други антихипертензивни средства, при пациенти с генерализирана атеросклероза, исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест е възможно да се наблюдава рязко понижаване на артериалното налягане, което да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма е възможно да се развият реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, като вероятността е по-голяма при пациенти с налична анамнеза.

При употребата на тиазиди са получавани съобщения за обостряне или активиране на системен еритематоден лупус.

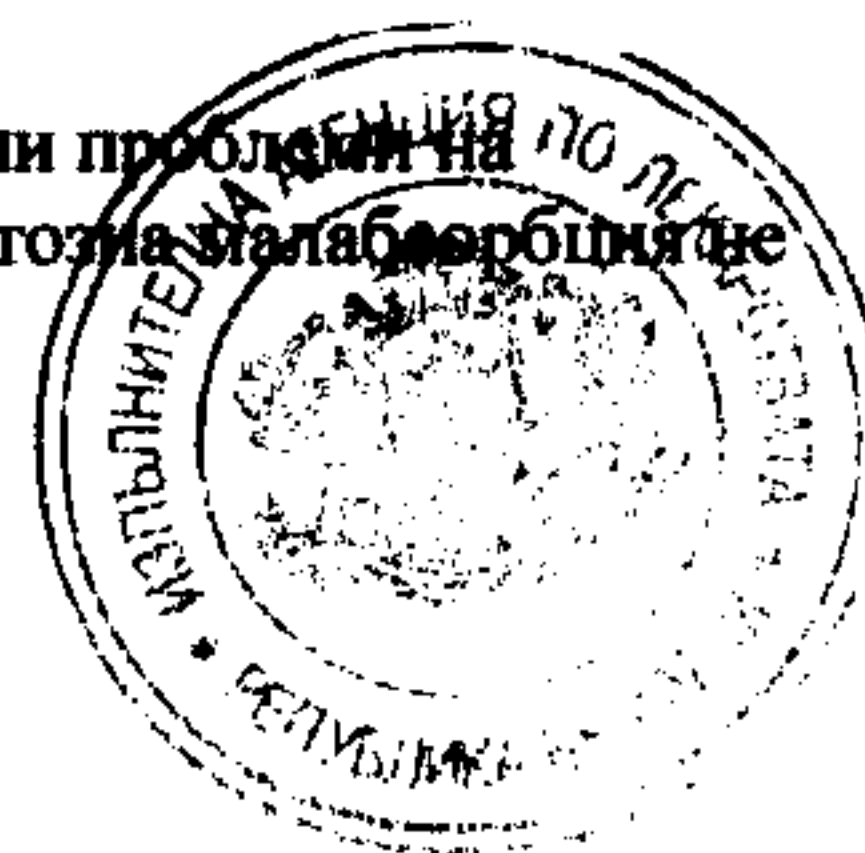
Немеланомен рак на кожата

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).

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.



Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg съдържа също сънсет жълто FCF (E 110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и по-рядко с ангиотензин II рецепторни антагонисти, е докладвано за обратимо повишаване на концентрациите на литий в серума и за токсичността. Освен това тиазидите понижават бъбречния клирънс на лития и следователно рискът от поява на литиева токсичност може да се повиши. Поради това употребата на Олместа Плюс и литий в комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако употребата на комбинацията се счита за необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумното ниво на литий.

Съпътстващата употреба изисква повишено внимание

Баклофен

Може да се наблюдава потенциране на антихипертензивните ефекти.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (напр. ацетилсалицилова киселина (>3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да отслабят антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. пациенти с дехидратация или такива 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 до остра бъбречна недостатъчност, които обикновено са обратими. Следователно комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. След започване на терапията и периодично след това, се препоръчва мониториране на бъбречната функция и адекватна хидратация на пациента.

Съпътстващата употреба трябва да се има предвид

Амифостин

Може да се наблюдава потенциране на антихипертензивния ефект.

Други антихипертензивни средства

Антихипертензивният ефект на Олместа Плюс може да бъде повишен от съпътстващото приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти

Може да се наблюдава потенциране на ортостатична хипотония.

Потенциални 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, повлияващи нивата на калий

Като се има предвид опитът 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 нивото на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако в комбинация с Олмesta Плюс се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Секвестриращ жлъчната киселина продукт колесевелам:

Едновременното приложение на секвестриращия жлъчната киселина продукт колесевелам хидрохлорид намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява $t_{1/2}$. Приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта на лекарствено взаимодействие. Прилагането на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди дозата на колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вж. точка 5.2).

Допълнителна информация

След лечение с антацид (алуминиев магнезиев хидроксид) е наблюдавана умерена редукция 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 няма клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и няма никакъв или е проявил минимален ефект върху активността на цитохром P450 на плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и съединения, които се метаболизират от гореспоменатите ензими от системата на цитохром P450.

Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на калий

Калий понижаващият ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да бъде потенциран от едновременното приложение на други лекарствени продукти, чието приложение е свързано със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калий-уретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради това подобна съпътстваща употреба не се препоръчва.

Комбинации, които изискват повишено внимание

Калциеви соли

Тиазидните диуретици могат да повишат серумните нива на калций вследствие на понижена екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки се препоръчва мониториране на серумните нива на калций и съответно адаптиране на дозата на калция.



Холестирамин и колестиполови смоли

В присъствието на анион-обменни смоли се понижава абсорбцията на хидрохлоротиазид.

Дигиталисови гликозиди

Индуцираната от тиазидните диуретици хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства появата на дигиталисова аритмия.

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

Когато Олместа Плюс се прилага заедно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици), както и с лекарствени продукти, водещи до *torsade de pointes* (камерна тахикардия) (включващи някои антиаритмици), се препоръчва периодичен контрол на серумния калий и ЕКГ; хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsade de pointes* (камерна тахикардия):

- антиаритмици от клас Ia (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмици клас III (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, еритромицин за iv приложение, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин за iv приложение).

Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)

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

Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)

Повишават бионаличността на тиазидните диуретици като забавят стомашно-чревния мотилитет и скоростта на евакуация на стомашното съдържимо.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални продукти и инсулин)

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

Метформин

Метформин трябва да се използва с повишено внимание, поради риск от лактатна ацидоза, провокирана от вероятна функционална бъбречна недостатъчност, дължаща се на хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид

Хипергликемичният 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 в лечението на подагра (напр. пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Тъй като хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, може да е необходимо адаптиране на дозировката на урикозуричните лекарствени продукти. Възможно е да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременната употреба на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин

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

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

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



Салицилати

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

Метилдопа

Има получени изолирани съобщения за хемолитична анемия, наблюдавана при едновременната употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин

Съпътстващото лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.

Тетрациклини

Съпътстващото приложение на тетрациклини и тиазиди повишава риска от свързано с тетрациклините повишение на кръвната урея. Това взаимодействие вероятно е неприложимо за доксициклин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като се имат предвид ефектите на отделните съставки на този комбиниран продукт върху бременността, употребата на Олместа Плюс не се препоръчва за употреба през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Олместа Плюс е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през 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 по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични; все пак малко повишаване на риска не може да бъде изключено. Въпреки че липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, може да съществуват сходни рискове за този клас лекарствени продукти. Пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителната употреба на ангиотензин рецепторни блокери не се счита за изключително необходима. При доказване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на антагонисти на ангиотензин II през втори и трети триместър води до фетотоксични прояви при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

При експозиция с ангиотензин II рецепторни антагонисти след втория триместър на бременността се препоръчва провеждане на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа.

Бебета, 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 от употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност и особено през първия триместър е ограничен. Проучванията при животни са недостатъчни.



Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятни ефекти върху хода на заболяването.

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 липсва информация за употреба на Олместа Плюс по време на кърмене, Олместа Плюс не се препоръчва, като за предпочитане е използване на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени бебета.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да инхибират лактогенезата. Употребата на Олместа Плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако Олместа Плюс се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниските.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олместа Плюс има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При пациенти, приемащи антихипертензивна терапия може да се наблюдават замаяност или отпадналост, което може да наруши способността за реагиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

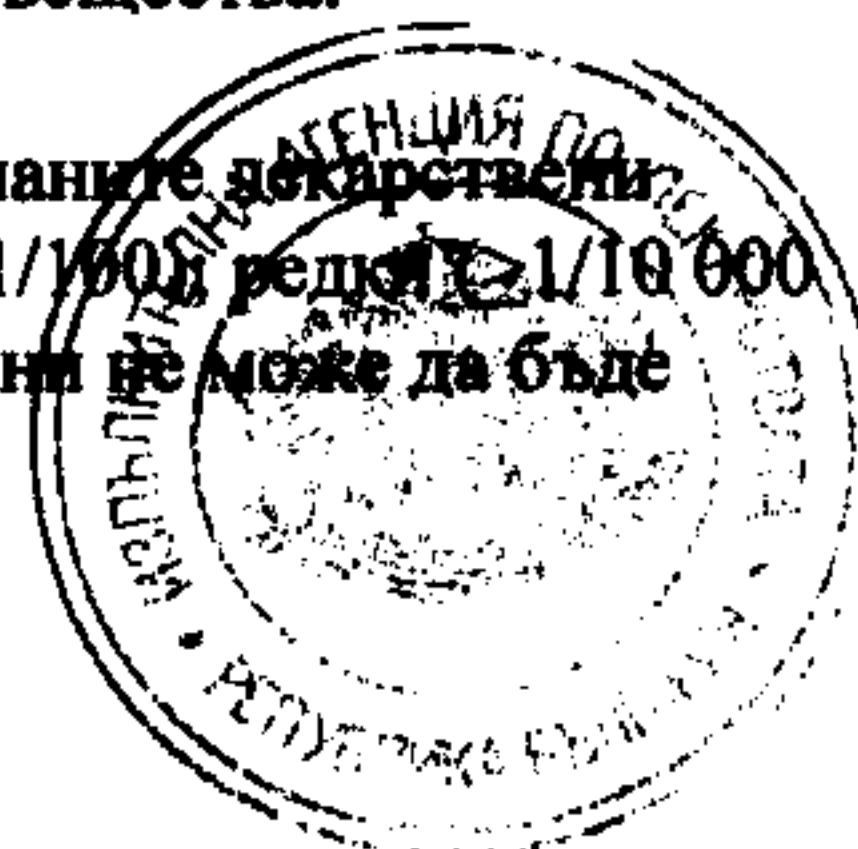
Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Олместа Плюс са главоболие (2,9%), замаяност (1,9%) и отпадналост (1,0%).

Хидрохлоротиазид може да предизвика или обостри хиповолемия, която може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

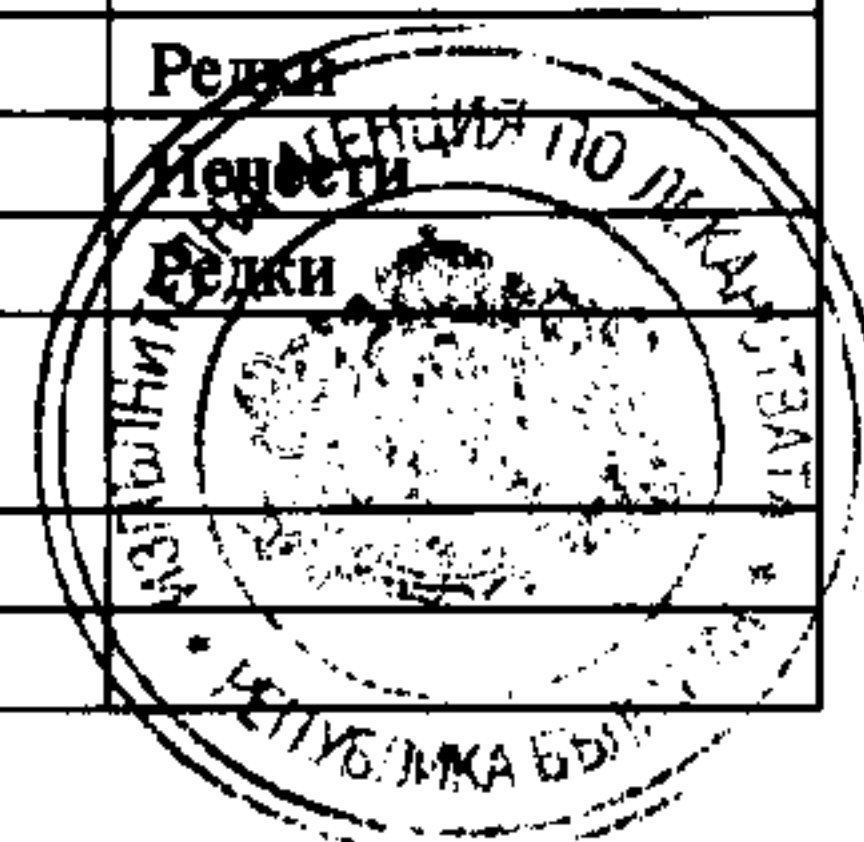
Безопасността на Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е изследвана в клинични проучвания при 3 709 пациенти, които са получавали олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид. Допълнителни нежеланите реакции, докладвани за фиксираната дозова комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, съобщавани при по-ниски дози 20/12,5 mg и 20/25 mg, могат да са потенциални нежелани реакции и при Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

Нежеланите реакции при приложение на Олместа Плюс от клиничните изпитвания, пост-регистрационните проучвания за безопасност и спонтанните съобщения, са обобщени в таблицата по-долу, както и нежеланите реакции от отделните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, въз основа на установения профил на безопасност на тези вещества.

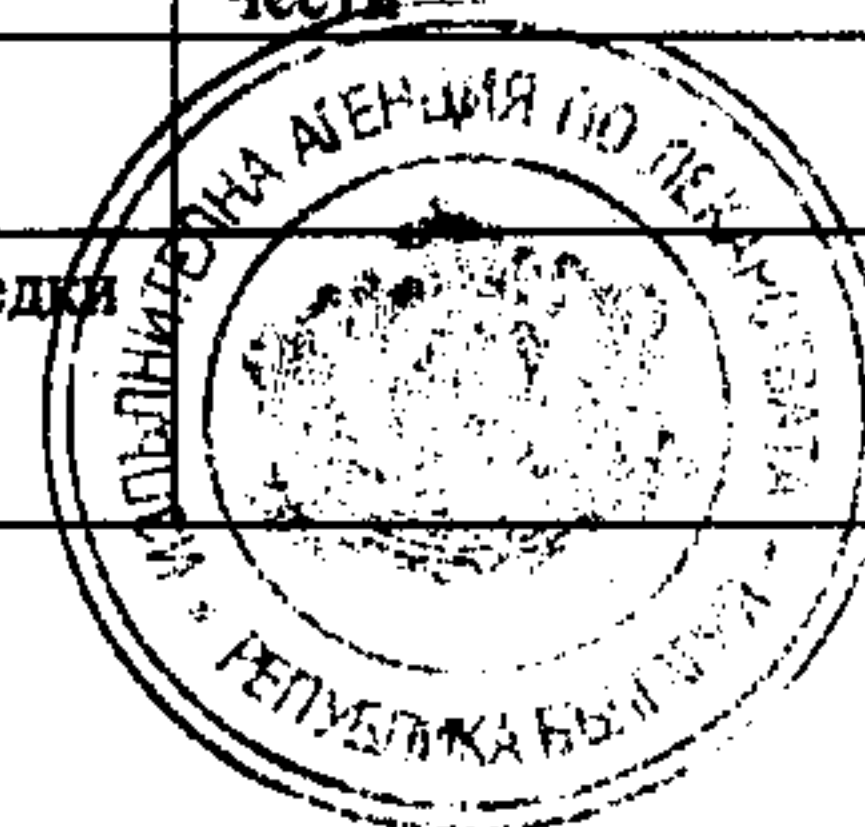
Следната терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Олместа Плюс	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Сналоаденит			Редки
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			Редки
	Потискане на костния мозък			Редки
	Хемолитична анемия			Редки
	Левкопения			Редки
	Неутропения/агранулоцитоза			Редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		Нечести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия			Нечести
	Глюкозурия			Чести
	Хиперкалциемия			Чести
	Хиперхолестеролемия	Нечести		Много чести
	Хипергликемия			Чести
	Хиперкалиемия		Редки	
	Хипертриглицеридемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хиперурикемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хипохлоремия			Чести
	Хипохлоремична алкалоза			Много редки
	Хипокалиемия			Чести
	Хипомагниемия			Чести
	Хипонатриемия			Чести
	Хиперамилаземия			Чести
Психични нарушения	Апатия			Редки
	Депресия			Редки
	Безпокойство			Редки
	Нарушения на съня			Редки
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			Чести
	Конвулсии			Редки
	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)	Редки		
	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Редки
	Загуба на апетит			Нечести
	Парестезия			Редки
	Ортостатична замаяност	Нечести		
	Сомнолентност	Нечести		
	Синкоп	Нечести		



Нарушения на очите	Намалена лакримация			Редки
	Преходно замъглено виждане			Редки
	Влошаване на съществуваща миопия			Нечести
	Ксантопсия			Редки
	Хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома			С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	Нечести	Редки
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	
	Сърдечна аритмия			Редки
	Палпитации	Нечести		
Съдови нарушения	Емболия			Редки
	Хипотония	Нечести	Редки	
	Накротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)			Редки
	Ортостатична хипотония	Нечести		Нечести
	Тромбоза			Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	
	Диспнея			Редки
	Интерстициална пневмония			Редки
	Фарингит		Чести	
	Белодробен оток			Редки
	Респираторен дистрес			Нечести
	Ринит		Чести	
	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)			Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Стомашна 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
	Интестинален ангиоедем		Редки	
	Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки	



Хепатобилиарни нарушения	Остър холецистит			Редки
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			Редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		Нечести	
	Анафилактични кожни реакции			Редки
	Ангioneвротичен оток	Редки	Редки	
	Кожни реакции подобни на кожен лупус еритематодес			Редки
	Екзема	Нечести		
	Еритема			Нечести
	Екзантем		Нечести	
	Реакции на фоточувствителност			Нечести
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес			Редки
	Токсична епидермална некролиза			Редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести		
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	
	Мускулни спазми	Нечести	Редки	
	Мускулна слабост			Редки
	Миалгия	Нечести	Нечести	
	Болка в крайниците	Нечести		
	Пареза			Редки
	Скелетна болка		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Редки	
	Хематурия	Нечести	Чести	
	Интерстициален нефрит			Редки
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Бъбречна дисфункция			Редки
	Инфекция на пикочните пътища		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 температура			Редки
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Отпадналост	Редки	Нечести	
	Болка		Чести	
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Слабост	Нечести		
Изследвания	Повишени нива на аланин аминотрансфераза	Нечести		
	Повишени нива на аспартат аминотрансфераза	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 глюкозата в кръвта	Нечести		
	Понижен хематокрит	Редки		
	Понижени нива на хемоглобин в кръвта	Редки		
	Повишени нива на липидите в кръвта	Нечести		
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на кръвната урея	Нечести	Чести	Чести
	Повишени нива на урейния азот в кръвта	Редки		
	Повишени нива на пикочна киселина в кръвта	Редки		
	Повишени нива на гама глутамил трансфераза	Нечести		
	Повишени чернодробни ензими		Чести	

*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.

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани като временно свързани с приема на ангиотензин II рецепторни блокери.



Описание на избрани нежелани реакции

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

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 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсва специфична информация за ефектите или лечението на предозиране с Олместа Плюс. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето, изминало от поглъщането и тежестта на симптомите. Препоръчваните мерки включват провокиране на емезис и/или стомашна промивка. В лечението 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 бързо обемна и солева заместителна терапия.

Очаква се най-вероятните прояви на предозиране с олмесартан медоксомил да са хипотония и тахикардия; може да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид обикновено се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, като следствие на силно повишената диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или подчертани сърдечни аритмии, асоциирани със съпътстваща употреба на дигиталисови гликозиди или някои лекарствени продукти с антиаритмично действие.

Липсва информация дали олмесартан или хидрохлоротиазид се диализират.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

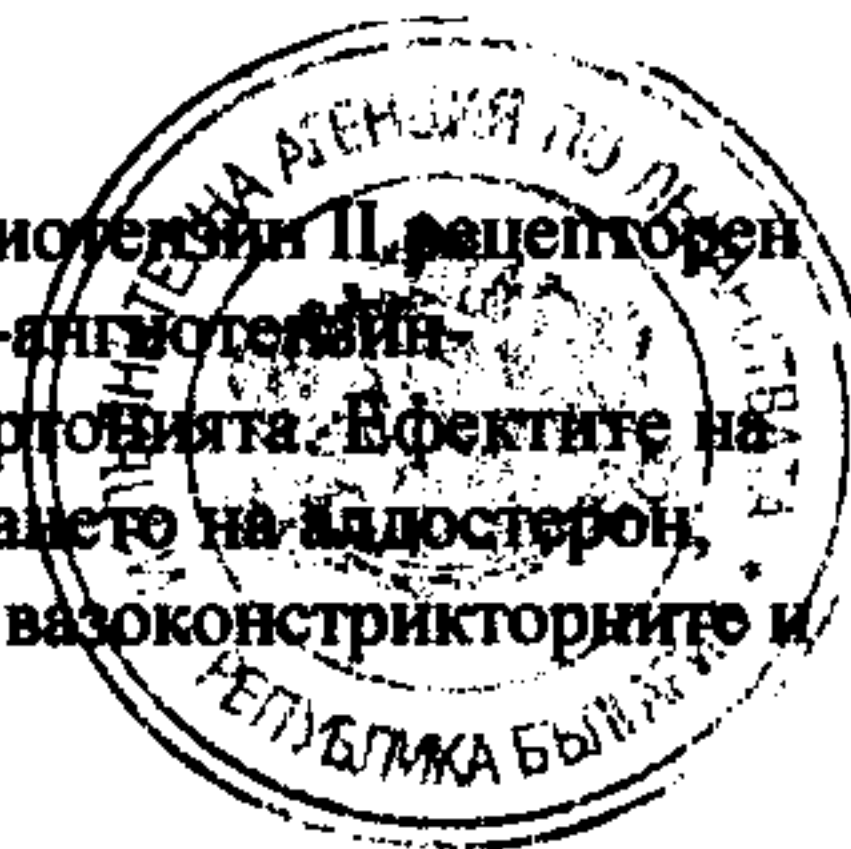
Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA08

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Олместа 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 Олместа Плюс веднъж дневно осигурява ефективно и постепенно понижение на артериалното налягане през целия дозов интервал от 24 часа.

Олмесартан медоксомил е активен при перорално приложение селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране синтеза и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречна реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторните и



алдостерон-секретиращи 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 понижение на концентрацията на алдостерон в плазмата.

При хипертония, олмесартан медоксомил води до дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Не са получени доказателства за хипотония след първата доза или за тахифилаксия по време на продължително лечение или за rebound хипертония след внезапно прекратяване на терапията.

Прилагане на олмесартан медоксомил веднъж дневно осигурява ефективно и постепенно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24-часовия дозов интервал. Приложение веднъж дневно води до сходно по степен понижение на артериалното налягане, както приложение два пъти дневно при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максимално понижение на артериалното налягане се достига за 8 седмици след началото на терапията, въпреки че значителна част от антихипертензивния ефект вече се наблюдава след 2 седмици лечение.

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

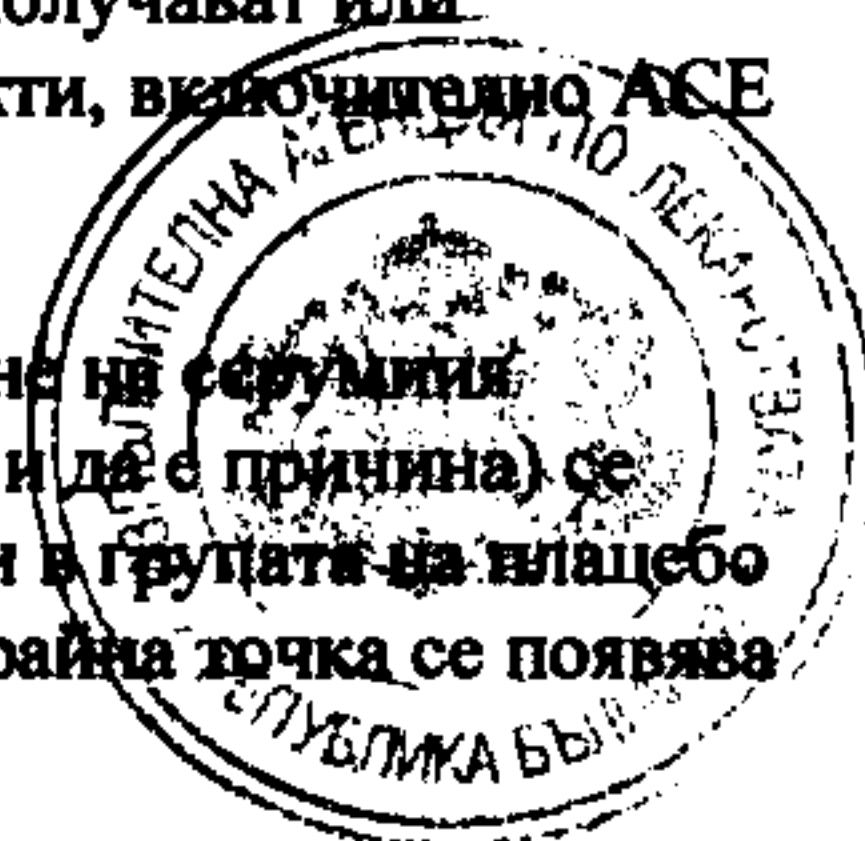
Проучването „Рандомизирано проучване на олмесартан за превенция на диабетна микроалбуминурия“ (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, ROADMAP) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, проучва доколко лечението с олмесартан би могло да забави началото на микроалбуминурия. При средно продължение на наблюдението от 3,2 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни продукти, с изключение на ACE инхибитори или ARB.

По отношение на първичната крайна точка, проучването показва значително намаляване на риска и времето за поява на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След коригиране за разлики в КН, това снижение на риска престава да бъде значимо. 8,2% (178 от 2 160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в групата на плацебо получават микроалбуминурия.

По отношение на вторичните крайни точки, сърдечносъдови събития се появяват при 96 пациенти (4,3%) на олмесартан и 94 пациенти (4,2%) на плацебо. Честотата на сърдечносъдовата смъртност е по-висока при олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) с/у 3 пациенти (0,1%)), независимо от сходната честота на нефаталните инсулти (14 пациенти (0,6%) с/у 8 пациенти (0,4%)), случаите с нефатален инфаркт на миокарда (17 пациенти (0,8%) с/у 26 пациенти (1,2%)) и несвързана със сърдечносъдовата система смъртност (11 пациенти (0,5%) с/у 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е цифрово завишена (26 пациенти (1,2%) с/у 15 пациенти (0,7%)), което е резултат основно от по-големия брой фатални сърдечносъдови събития.

Изпитването „Олмесартан за намаляване на честотата на бъбречни заболявания в терминален стадий при диабетна нефропатия“ (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy, ORIENT) проучва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдовите резултати при 577 рандомизирани японски и китайски пациенти с диабет тип 2 и проявена нефропатия. При среден период на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни продукти, включително ACE инхибитори.

Първичната комбинирана крайна точка (време до първото събитие с удвояване на серумния креатинин, бъбречно заболяване в терминален стадий, смърт поради каквато и да е причина) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) и 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); p=0,791). Вторичната комбинирана крайна точка се появява



при 40 пациенти лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти третирани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечносъдова крайна точка включва сърдечносъдова смърт при 10 (3,5%) пациенти на олмесартан спрямо 3 (1,1%) получавали плацебо, съответно обща смъртност 19 (6,7%) срещу 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) срещу 11 (3,9%) и нефатален инфаркт на миокарда 3 (1,1%) срещу 7 (2,5%).

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 еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон, с последващо усилване загубата на калий и бикарбонати с урината и понижаване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, поради което съпътстващото приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти има тенденция да компенсира загубата на калий, дължаща се на тиазидните диуретици. С хидрохлоротиазид диурезата започва около 2 часа след приложението, а максимален ефект се наблюдава около 4 часа след дозата, докато действието му персистира за 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

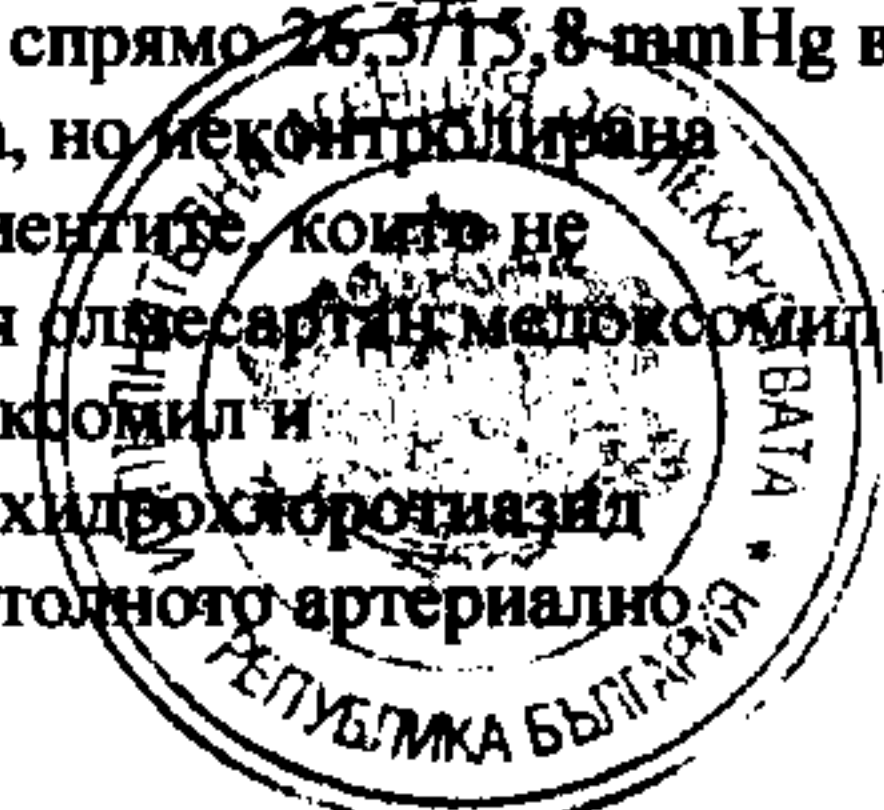
Комбинацията от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид води до адитивно понижаване на артериалното налягане, което принципно превишава това на отделните съставки.

В обобщени плацебо-контролирани клинични проучвания приложението на комбинациите 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е довело до средно понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 12/7 mmHg и съответно 16/9 mmHg. Възрастта и пола не са имали клинично значимо влияние върху отговора от комбинираното лечение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид.

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

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

Фиксираните дозови комбинации от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са изследвани в три клинични проучвания, включващи 1 482 пациенти с хипертония. Едно двойно-сляпо проучване с есенциална хипертония оценява ефективността на комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg спрямо монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, като първична крайна точка е средното понижаване на диастолното артериално налягане в седнало положение спрямо изходните стойности. Сistolното/диастолното артериално налягане се понижава с 31,9/18,9 mmHg в групата с комбинираната терапия спрямо 26,3/15,8 mmHg в групата на монотерапия ($p < 0,0001$) след 8 седмици лечение. В двойно-сляпа, неконтролирана втора фаза на това проучване, постепенното повишаване на дозите при пациентите, които не отговарят на монотерапията с олмесартан медоксомил 40 mg до комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg както и от комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg до комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg води до допълнително значимо понижаване на систолното/диастолното артериално



налягане, като по този начин се потвърждава фактът, че постепенното повишаване на дозите има клинично приложение за подобряване на контрола върху артериалното налягане.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване оценява ефективността при добавянето на хидрохлоротиазид към лечението на пациенти, които не постигат адекватен контрол на артериалното налягане след 8 седмици лечение с монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg.

Пациентите са разпределени така че или да продължат лечението си с олмесартан медоксомил 40 mg или да получават допълнително хидрохлоротиазид 12,5 mg или съответно 25 mg в продължение на още осем седмици. Четвърта група е рандомизирана да получава комбинация олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg. Добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид води до допълнително понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) и 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) съответно, спрямо монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил.

Сравнение между пациентите, получаващи комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и тези получаващи 40 mg/12,5 mg показва статистически значими различия в понижението на систолното артериално налягане от 2,6 mmHg в полза на по-високата дозова комбинация ($p = 0,0255$), докато за диастолното артериално налягане е установена разлика от 0,9 mmHg. Мониторирането на артериалното налягане в амбулаторни условия въз основа на средни промени за 24 часов период, промените в систолното и диастолното артериално налягане през деня и нощта потвърждават резултатите от конвенционалните методи за измерване на артериалното налягане.

Друго двойно-сляпо, рандомизирано клинично проучване сравнява ефективността на комбинираното лечение с комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg при пациенти с неадекватно контролирано артериално налягане след 8-седмично лечение с олмесартан медоксомил 40 mg. След 8 седмици комбинирана терапия систолното/диастолното артериално налягане е значително понижено спрямо изходните стойности със 17,1/10,5 mmHg в групата с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и със 17,4/11,2 mmHg в групата на лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима, когато се използват конвенционалните методи за измерване на артериалното налягане, което би могло да бъде обяснено с известния плато ефект при отговор на ангиотензин II рецепторните антагонисти като олмесартан медоксомил. Въпреки това клинично значима и статистически значима разлика в полза на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg в сравнение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg е наблюдавана през деня и нощта на артериалното налягане в амбулаторни условия, както при систолното така и при диастолното артериално налягане при средно проследяване от 24-часа. Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил е бил сходен, независимо от възраст, пол или наличие на захарен диабет.

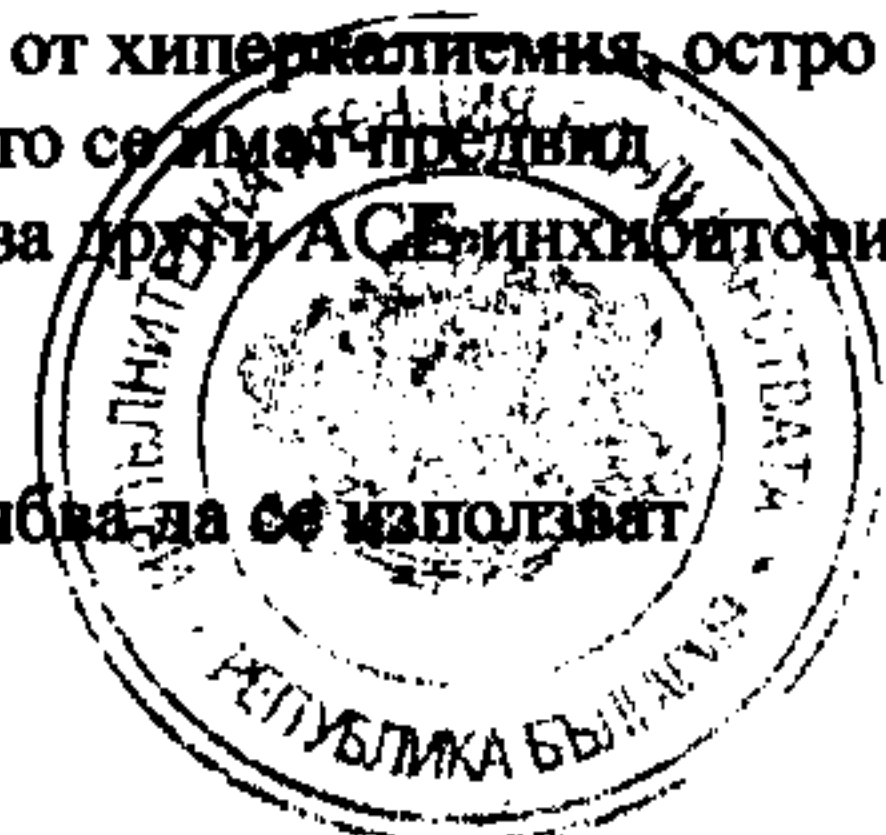
Друга информация

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 крайно увреждане на 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 ((Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил

Олмесартан медоксомил е предлекарство. Той бързо се преобразува от естеразите в чревната мукоза и в кръвта на порталната вена по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт във фармакологично активен метаболит олмесартан. В плазмата или екскретите не са открити интактен олмесартан медоксомил или непроменена странична медоксомилова верига. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан таблетки е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига до 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават почти линейно с повишаване на еднократната перорална доза до около 80 mg.

Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан, поради което олмесартан медоксомил може да се прилага със 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 е потвърдено от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е нисък (16 – 29 l).

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



приложението. Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини в 68%, а видимият обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Олмесартан медоксомил

Тоталният плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 l/h). След перорално приложение на еднократна доза маркиран с ^{14}C олмесартан медоксомил, 10–16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа след приложението), а останалата част се открива в изпражненията. Като се има предвид системната наличност от 25,6%, може да се изчисли че абсорбираният олмесартан се очиства чрез бъбречна екскреция (около 40%) и хепатобилиарна екскреция (около 60%). Установено, че цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не са намерени други съществени метаболити. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчните пътища, употребата му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказана (вж. точка 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално приложение. Стационарно състояние (steady state) се достига след първите няколко дози и след 14 дни на многократно приложение не се намират доказателства за допълнително натрупване. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 – 0,7 l/h, като е независим от дозата.

Хидрохлоротиазид

При хора хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се екскретира почти напълно като непроменено активно вещество с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира като непроменено активно вещество в рамките на 48 h. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният елиминационен 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 не се променя от съпътстващото приложение на хидрохлоротиазид:

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Старческа възраст (на 65 и повече години)

При пациенти с хипертония, AUC на олмесартан в стационарно състояние е била повишена с около 35% при пациенти в старческа възраст (65–75 години) и с около 44% при много възрастни пациенти (≥ 75 години) в сравнение с групите в по-млада възраст (вж. точка 4.2).

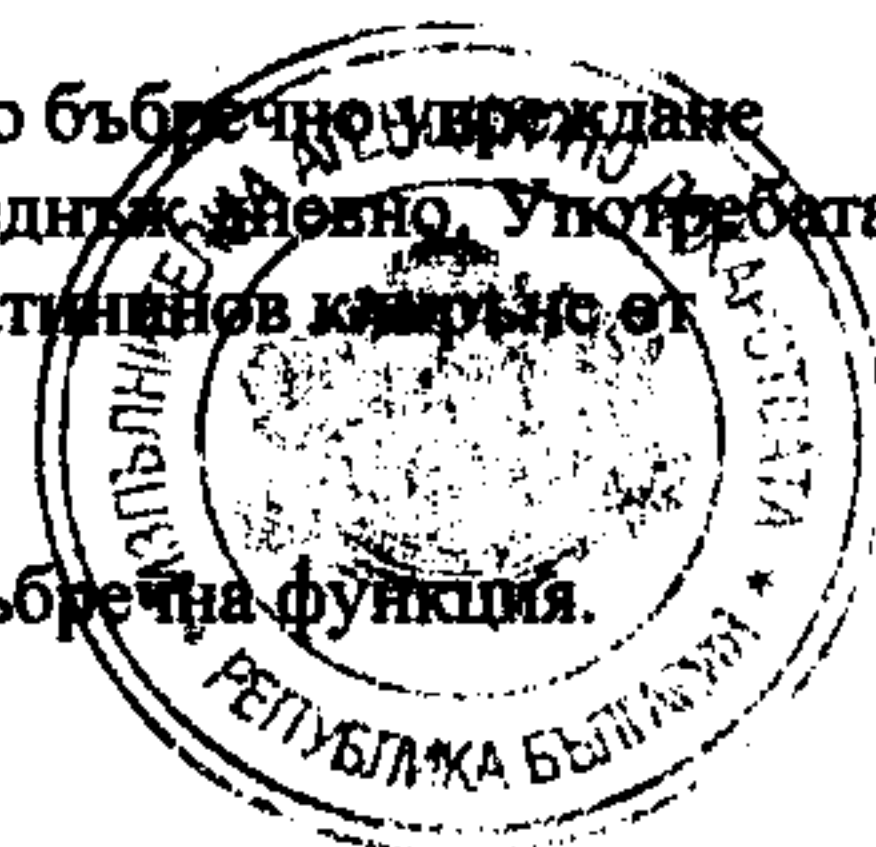
Ограничени данни показват, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се понижава както при здрави, така и при пациенти в старческа възраст с хипертония, при сравнение със млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция, AUC на олмесартан в стационарно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% съответно при леко, умерено тежко и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави контроли (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

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

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 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено 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 увредена чернодробна функция е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение на пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средните стойности на C_{max} на олмесартан са сходни при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, като максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Чернодробното увреждане няма съществено влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

Лекарствени взаимодействия

Секвестриращ жлъчната киселина продукт колесевелам

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави индивиди води до 28% понижение на C_{max} и 39% понижение на AUC на олмесартан. Пoслаби ефекти, 4% и 15% намаление съответно на C_{max} и AUC, са наблюдавани, когато олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан се намалява с 50-52%, независимо от това дали се прилагат едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

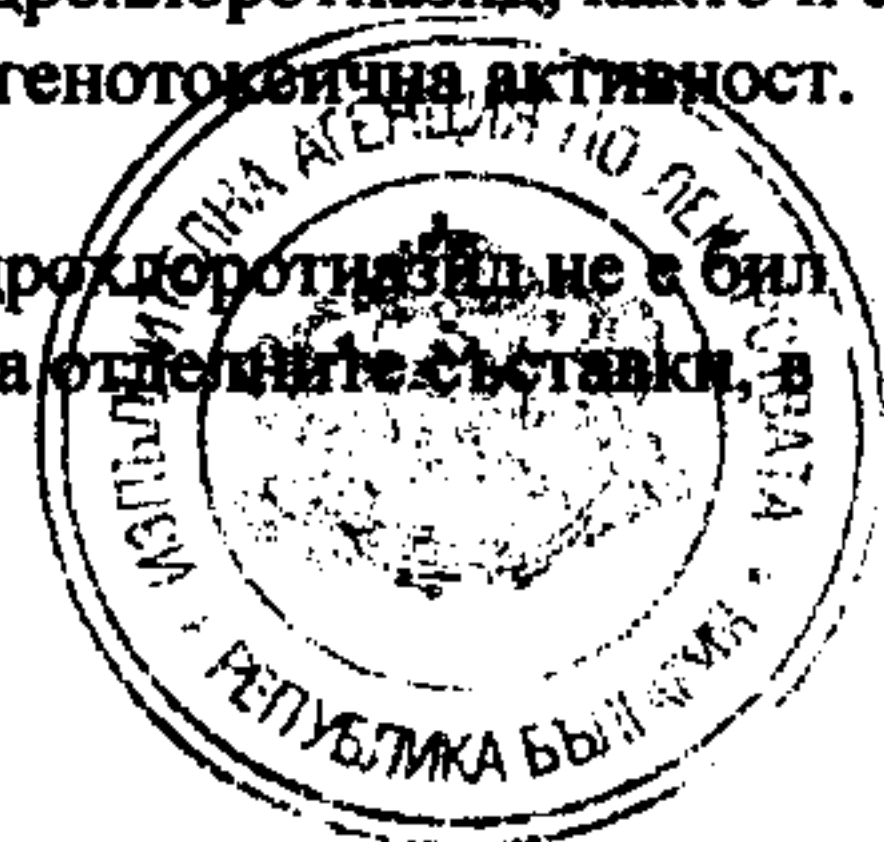
Токсичният потенциал на комбинацията от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е оценена в проучвания за токсичност при перорално многократно приложение в продължение на до шест месеца при плъхове и кучета.

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 AT_1 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, което се доказва 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

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза

Микрокристална целулоза тип 102

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Олместа Плюс 40 mg/12.5 mg филмирани таблетки

Opadry II Orange 33G23991 съдържащ:

Хипромелоза бсР

Титанов диоксид (Е 171)

Лактоза монохидрат

Макрогол 3350

Триацетин (Е 1 518)

Жълт железен оксид (Е 172)

Червен железен оксид (Е 172)

Сънсет жълто FCF алуминиев лак (Е 110)

Олместа Плюс 40 mg/25 mg филмирани таблетки

Opadry II Pink 33G34149 съдържащ:

Хипромелоза бсР

Титанов диоксид (Е 171)

Лактоза монохидрат

Макрогол 3350

Триацетин (Е 1 518)

Жълт железен оксид (Е 172)

Червен железен оксид (Е 172)

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 Данни за опаковката

Блистерни и календарни блистерни опаковки: алуминий-алуминий фолио, изработено от ОРА/алуминий/PVC-алуминий



Опаковки: блистери: 14, 28, 30, 56, 98 филмирани таблетки. Календарни блистери: 28 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олместа Плюс 40 mg/12,5 mg - Рег. № 20220146
Олместа Плюс 40 mg/25 mg - Рег. № 20220147

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

Дата на първо разрешаване: 17 май 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23/01/2025

