

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

МАКЪЛНИТЕЛ ЗА АПЕНЦИЯ ПО БЕЗБЕДНОСТТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
НА ПРОДУКТА 20210027/28/29/30/31  
Към Рег. №  
Разрешение № В6/ММН-61523-2  
31-01-2023  
Степен №

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Olmesta A Plus 20 mg/5 mg/12.5 mg film-coated tablets

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Olmesta A Plus 40 mg/5 mg/12.5 mg film-coated tablets

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Olmesta A Plus 40 mg/10 mg/12.5 mg film-coated tablets

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки  
Olmesta A Plus 40 mg/5 mg/25 mg film-coated tablets

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки  
Olmesta A Plus 40 mg/10 mg/25 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 19 mg лактоза монохидрат.

#### Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 38 mg лактоза монохидрат.

#### Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 38 mg лактоза монохидрат.

#### Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 38 mg лактоза монохидрат.

#### Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).



### Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 38 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла таблетка (с диаметър 7,5 mm), със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „ОА“ от едната страна и „05“ от другата страна.

### Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Жълта, кръгла таблетка (с диаметър 9,5 mm), със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „ОА“ от едната страна и „06“ от другата страна.

### Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Розова, кръгла таблетка (с диаметър 9,5 mm), със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „ОА“ от едната страна и „03“ от другата страна.

### Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки

Жълта таблетка с форма на капсула (дължина: 12,8 mm, ширина: 6,0 mm), със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „ОА“ от едната страна и „04“ от другата страна.

### Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки

Розова таблетка с форма на капсула (дължина: 12,8 mm, ширина: 6,0 mm), със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „ОА“ от едната страна и „02“ от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

#### Добавъчна терапия

Олместа А Плюс е показан при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от комбинацията на олмесартан медоксомил и амлодипин, приемани като двукомпонентна лекарствена форма.

#### Заместителна терапия

Олместа А Плюс е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти, чието кръвно налягане е адекватно контролирано от комбинацията на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани под формата на двукомпонентна (олмесартан медоксомил и амлодипин или олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид) и еднокомпонентна лекарствена форма (хидрохлоротиазид или амлодипин).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни

Препоръчителната доза е 1 таблетка Олместа А Плюс на ден.



### Добавъчна терапия

Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от 20 mg олмесартан медоксомил и 5 mg амлодипин, приемани като двукомпонентна комбинация.

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от 40 mg олмесартан медоксомил и 5 mg амлодипин, приемани като двукомпонентна комбинация, или при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от 40 mg олмесартан медоксомил и 10 mg амлодипин, приемани като двукомпонентна комбинация или от Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg или от Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/25 mg.

Преди да се премине към комбинация от три компонента се препоръчва поетапно титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директно преминаване от двукомпонентната комбинация към трикомпонентната комбинация.

### Заместителна терапия

Пациенти, контролирани от стабилни дози олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани едновременно като двукомпонентна (олмесартан медоксомил и амлодипин или олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид) и еднокомпонентна лекарствена форма (хидрохлоротиазид или амлодипин) могат да преминат на лечение с Олместа А Плюс, съдържаща същите дози на компонентите.

Максималната препоръчителна доза на Олместа А Плюс е 40 mg/10 mg/25 mg.

### Популация в старческа възраст (на 65 или повече години)

При хора в старческа възраст се препоръчва повишено внимание, включително по-често наблюдение на кръвното налягане, особено при прием на максималната дневна доза Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/25 mg.

Повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание при хора в старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти на възраст над 75 години данните за употребата на комбинацията от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид са много ограничени. Препоръчва се силно повишено внимание, включително по-често проследяване на кръвното налягане.

### Бъбречно увреждане

Максималната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min) е Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg, поради ограничения опит с дозировката от 40 mg олмесартан медоксомил при тази група пациенти.

Препоръчва се проследяване на серумните концентрации на калий и креатинин при пациенти с умерено бъбречно увреждане.

Употребата на Олместа А Плюс при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) е противопоказана (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).



### Чернодробно увреждане

Олместа А Плюс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане максималната доза на Олместа А Плюс не трябва да надвишава 20 mg/5 mg/12,5 mg веднъж дневно. При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция.

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин се удължава при пациенти с нарушена чернодробна функция и няма установени препоръки за дозировка. Следователно Олместа А Плюс трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучена при тежко чернодробно увреждане.

При пациенти с нарушена чернодробна функция, лечението с амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се титрира постепенно.

Употребата на Олместа А Плюс е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2), холестаза и билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

### Педиатрична популация

Комбинацията с фиксирана доза на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години, тъй като липсват данни за безопасност и ефикасност.

### Начин на приложение

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

Олместа А Плюс може да се приема със или без храна.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към вещества, производни на сулфонамид (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамид-производно лекарство) или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Рефрактерна на лечение хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

Тежка чернодробна недостатъчност, холестаза и нарушения, протичащи с билиарна обструкция (вж. точка 5.2).

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

Едновременната употреба на Олместа А Плюс 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 съдържанието на амлодипин, Олместа А Плюс е противопоказана при пациенти със:

- шок (включително кардиогенен шок);
- тежка хипотония;
- обструкция на изходния кръвоток на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Пациенти с хиповолемия или хипонатриемия

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. Препоръчва се коригиране на това състояние преди приложението на Олместа А Плюс или стриктно медицинско проследяване в началото на лечението.

##### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с 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, оказващи влияние върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система съществува повишен риск от поява на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

##### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Олместа А Плюс се използва при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните концентрации на калия и креатинина.

Употребата на Олместа А Плюс не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Азотемия, свързана с тиазидните диуретици, може да възникне при пациенти с увредена бъбречна функция.

При данни за прогресивно бъбречно увреждане е необходима внимателна преоценка на терапията, като се обмисли прекратяване на диуретичната терапия.

Няма опит с приложението на комбинация от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация или при пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане (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 намалена бъбречна 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 увеличава при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).



Освен това, незначителни промени в баланса на течностите и електролитите по време на терапията с тиазиди могат да предизвикат чернодробна кома при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване.

Изисква се повишено внимание, когато Олместа А Плюс се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

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

При пациенти с увредена чернодробна функция лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниските възможни дози и се изисква повишено внимание както в началото на терапията, така и при повишаване на дозата.

Употребата на Олместа А Плюс е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза или жлъчна обструкция (вж. Точка 4.3).

#### Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Поради съдържанието на амлодипин в Олместа А Плюс, както и за останалите вазодилататори, се препоръчва повишено внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, употребата на Олместа А Плюс не се препоръчва при такива пациенти.

#### 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). По време на тиазидната терапия може да се изяви латентен захарен диабет.

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

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

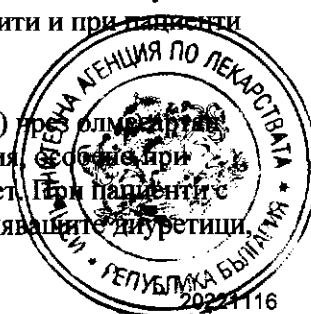
#### Електролитен дисбаланс

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-електролитен дисбаланс 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 перорален прием на електролити и при пациенти на съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКГХ (вж. точка 4.5).

От друга страна, вследствие на антагонизма на ангиотензин II рецепторите (AT<sub>1</sub>) през олмесартан медоксомил (съставка на Олместа А Плюс) може да се наблюдава хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациенти с риск се препоръчва внимателно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващите диуретици,



калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта и други лекарствени продукти, които може да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин) трябва да се прилагат с повишено внимание заедно с Олместа А Плюс (вж. точка 4.5) и при често проследяване на нивата на калия.

Няма доказателства, че олмесартан медоксомил може да редуцира или да предотврати индуцираната от диуретиците хипонатриемия. Хлоридният дефицит обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций с урината и да са причина за интермитерно и лекостепенно повишение на серумния калций при липса на установени нарушения на калциевия метаболизъм.

Хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреозидизъм. 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 хипомагниемия.

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

#### Литий

Както и при останалите лекарствени продукти, съдържащи ангиотензин II рецепторни антагонисти, едновременното приложение на Олместа А Плюс и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5)

#### Сърдечна недостатъчност

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни индивиди.

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 (ACE) и ангиотензин рецепторни антагонисти е свързано с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

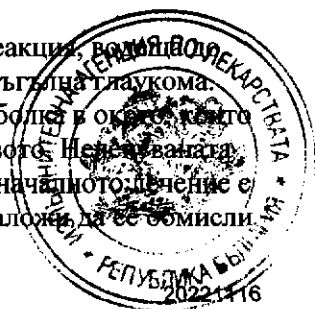
Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание. В продължително, плацебо контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщените инциденти с белодробен оток са повече в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с плацебо групата (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, вкл. амлодипин, трябва да се употребяват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи кардиоваскуларни събития и смъртност.

#### 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, 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 не се установят други явни етиологии, лечението с олмесартан трябва незабавно да се прекрати и да не се възобновява. Ако диарията не се подобри през седмицата след прекратяването, трябва да се потърси допълнителна консултация от специалист (например гастроентеролог).

#### Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид може да предизвика идиосинкратична реакция: 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. Неизлечимата остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на хидрохлоротиазид 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 (вж. точка 4.8).

#### Бременност

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

#### Педиатрична популация:

Олместа А Плюс не е показана за лечение при деца и юноши на възраст под 18 години.

#### Старческа възраст:

В старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### Фоточувствителност:

С тиазидните диуретици са съобщавани случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Олместа А Плюс се появи реакция на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на лечението. При необходимост от повторно приложение на диуретика се препоръчва да се защитят зоните, изложени на слънце или на изкуствена UVA.

#### 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).

#### Други

Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното намаляване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична цереброваскуларна болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Съобщава се за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при употребата на тиазидни диуретици.

Както при всички други ангиотензин II рецепторни антагонисти, антихипертензивният ефект на олмесартан е малко по-слаб при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи, обаче, този ефект не е наблюдаван в едно от трите клинични изпитвания с комбинация от олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, които включват чернокожи пациенти (30%), вж. също точка 5.1.





### 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 Олместа А 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.

### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### Лактоза

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Потенциални взаимодействия свързани с комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин/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 обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и на 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 А Плюс и литий не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако употребата на тази комбинация се окаже необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на литий.

#### Съпътстващата употреба изисква повишено внимание

#### *Баклофен*

Може да се наблюдава потенциране на антихипертензивния ефект.

#### *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

НСПВС (включително 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 остра бъбречна недостатъчност, които обикновено са обратими. По тази причина комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. След започване на съпътстваща терапия 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 А Плюс може да бъде повишен при едновременно приложение с други антихипертензивни лекарствени продукти.

#### *Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти*

Може да се наблюдава потенциране на ортостагичната 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*

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване нивото на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий се предпише с комбинацията Олместа А Плюс се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

#### Допълнителна информация

#### *Колесевелам, секвестрант на жлъчната киселина*

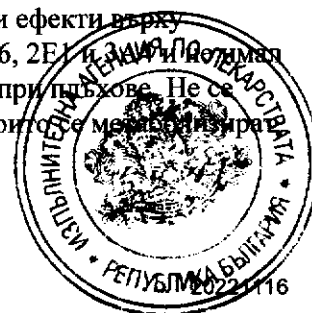
Едновременното приложение на секвестранта на жлъчна киселина колесевелам хидрохлорид намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява  $t_{1/2}$ . Приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта от лекарственото взаимодействие. Трябва да се предвиди прилагане на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди дозата на колесевелам хидрохлорид (вж. точка 5.2).

След лечение с антиацид (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 няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на която и да е от съставките при здрави индивиди.

В *in vitro* проучвания, олмесартан не е проявил клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Олмесартан не е проявил или е проявил минимален ефект върху активността на цитохром P450 при пиктове. 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 амлодипин

### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин*

##### *CYP3A4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори; азолови антимикотици; макролиди, като еритромицин или кларитромицин; верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително повишаване на експозицията на амлодипин. Клинично тези фармакокинетични вариации могат да бъдат по-изразени при пациенти в старческа възраст. Съществува повишен риск от хипотония. Възможно е да се наложи клинично мониториране и корекция на дозата.

##### *CYP3A4 индуктори*

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Не се препоръчва прилагане на амлодипин едновременно с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като бионаличността му при някои пациенти може да се повиши, което води до повишени антихипертензивни ефекти.

Дантролен (инфузия): След едновременно прилагане на верапамил и дантролен интравенозно върху животни са наблюдавани летални камерни фибрилации и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приемане на блокери на калциевите канали, като амлодипин при пациенти, податливи към малигнена хипертермия и по време на лечението на малигнена хипертермия.

#### *Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти*

Антихипертензивният ефект на амлодипин усилва ефектите на другите антихипертензивни средства.

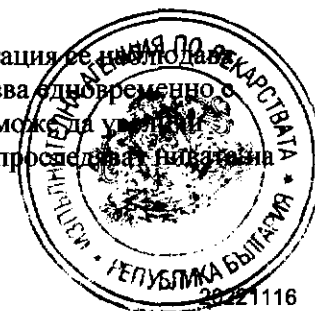
В клинични изследвания за лекарствени взаимодействия, амлодипин не оказва влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: едновременното приложение на амлодипин в многократни дози от 10 mg с 80 mg симвастатин води до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациентите на терапия с амлодипин е необходимо дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg дневно.

Такролимус: съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. Приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата на такролимус, когато е необходимо, за да се избегне токсичността на такролимус.

Механична мишена на инхибиторите на рапамицин (mTOR): инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: в проспективно проучване при пациенти с бъбречна трансплантация се наблюдава средно 40% увеличение на най-ниските нива на циклоспорин, когато се използва едновременно с амлодипин. Едновременното приложение на Олместа А Плюс с циклоспорин може да увеличи експозицията на циклоспорин. При едновременната им употреба трябва да се проследява нивата на циклоспорин и при необходимост да се понижат дозите на циклоспорин.



## Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид

### Съпътстващата употреба не се препоръчва

#### *Лекарствени продукти, повлияващи нивото на калий*

Хипокалиемичният 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 калийуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКГХ, 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 може 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 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 сърдечна аритмия.

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

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато Олместа А 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, индуциращи *torsades de pointes* (камерна тахикардия) (включващи някои антиаритмици); хипокалиемията е предразполагащ фактор към развитие на *torsades 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, циаемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин за i.v. приложение, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин за i.v. приложение).

#### *Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)*

Ефектът на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид.

#### *Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)*

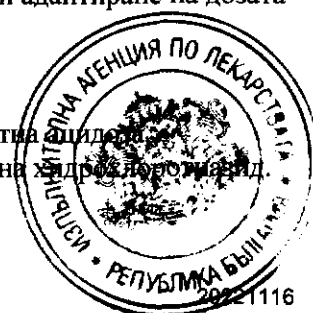
Повишават бионаличността на тиазидните диуретици като забавят стомашно-чревния мотилитет и скоростта на евакуация на стомашното съдържимо.

#### *Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства 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, индуцирана от вероятна функционална бъбречна недостатъчност, дължаща се на хидрохлоротиазид.



### *Бета-блокери и диазоксид*

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да се усилва от тиазидите.

### *Пресорни амини (напр. норадреналин)*

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

### *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 може да повишат риска от нежелани реакции причинени от амантадин.

### *Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)*

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

### *Салицилати*

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 уреята. Това взаимодействие вероятно е неприложимо за доксициклин.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

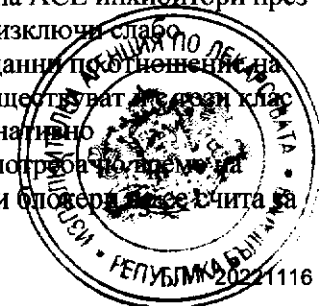
### Бременност

Употребата на Олместа А Плюс е противопоказана през 2-ия и 3-тия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4). Предвид ефектите на отделните компоненти на този комбиниран продукт върху бременността, употребата на Олместа А Плюс не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 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 2-ия и 3-тия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични; все пак не може да се изключи слабо повишаване на риска. Въпреки, че липсват контролирани епидемиологични данни относно риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, подобни рискове може да съществуват за този клас лекарства. Пациентките планиращи бременност трябва да преминават 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 все още счита за



съществено необходима. При доказване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да се прекрати и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през 2-ия и 3-тия триместър води до фетотоксичност 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, настъпила от 2-ия 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 2-ия и 3-тия 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 при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампися, поради риска от хиповолемия 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.

#### Амлодипин

Данните за ограничен брой експозирани бременности не показват, че амлодипин или други калциеви антагонисти имат увреждащо действие върху здравето на плода. Възможно е обаче да има риск от продължително раждане.

#### Кърмене

По време на кърмене употребата на Олместа А Плюс не се препоръчва, а са за предпочитане алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Не е установено дали олмесартан преминава в кърмата при хора.

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон от 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и може да инхибират продукцията на мляко.

Употребата на Олместа А Плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако Олместа А Плюс се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниските.

#### Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали са наблюдавани обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите.



Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване върху плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. 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 антихипертензивна терапия, могат да се появят замаяност, главоболие, гадене или умора и че тези симптоми могат да нарушат способността за реакция. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид е проучена в клинични проучвания при 7 826 пациенти, приемали олмесартан медоксомил в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции от клинични проучвания, проучвания за безопасност след получаване на разрешението за употреба и спонтанни съобщения за комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, както и за отделните компоненти олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид въз основа на известния профил за безопасност на отделните компоненти са обобщени в таблица 1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с комбинацията от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид са периферен оток, главоболие и световъртеж.

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 ( $< 1/10\ 000$ )

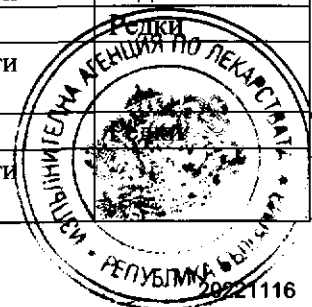
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Преглед на нежеланите реакции с комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид и отделните компоненти

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота			
		Комбинация с фиксирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид	Олмесартан	Амлодипин	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести	-	-	
	Назофарингит	Чести	-	-	
	Инфекция на	Чести	Чести	-	

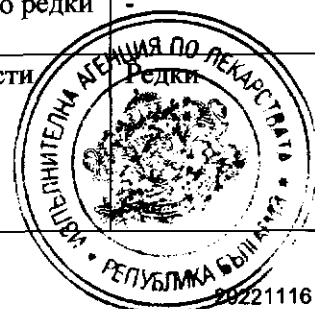


	пикочните пътища				
	Сиалоаденит	-	-	-	Редки
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)	-	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	-	-	Много редки	Редки
	Тромбоцитопения	-	Нечести	Много редки	Редки
	Потискане на костния мозък	-	-	-	Редки
	Неутропения/агранулоцитоза	-	-	-	Редки
	Хемолитична анемия	-	-	-	Редки
	Апластична анемия	-	-	-	Редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции	-	Нечести	-	-
	Лекарствена свръхчувствителност	-	-	Много редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия	Нечести	Редки	-	-
	Хипокалиемия	Нечести	-	-	Чести
	Анорексия	-	-	-	Нечести
	Глюкозурия	-	-	-	Много чести
	Хиперкалциемия	-	-	-	Чести
	Хипергликемия	-	-	Много редки	Чести
	Хипомагнезиемия	-	-	-	Чести
	Хипонатриемия	-	-	-	Чести
	Хипохлоремия	-	-	-	Чести
	Хипертриглицеридемия	-	Чести	-	Много редки
	Хиперхолестеролемиа	-	-	-	Много чести
	Хиперурикемия	-	Чести	-	Много чести
	Хипохлоремична алкалоза	-	-	-	Много редки
	Хиперамилаземия	-	-	-	Чести
Психични нарушения	Състояние на обърканост	-	-	Редки	Чести
	Депресия	-	-	Нечести	Редки
	Апатия	-	-	-	Редки
	Раздразнителност	-	-	Нечести	Редки
	Безпокойство	-	-	-	Редки
	Промени в настроението	-	-	Нечести	Редки

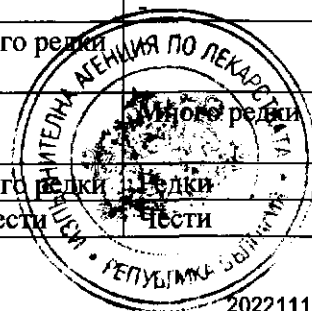




	(включително тревожност)				
	Нарушения на съня (включително безсъние)	-	-	Нечести	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести	Редки
	Ортостатична замаяност	Нечести	-	-	-
	Пресинкоп	Нечести	-	-	-
	Дисгеузия	-	-	Нечести	-
	Хипертония	-	-	Много редки	-
	Хипоестезия	-	-	Нечести	-
	Парестезия	-	-	Нечести	Редки
	Периферна невропатия	-	-	Много редки	-
	Сомнолентност	-	-	Чести	-
	Синкоп	-	-	Нечести	-
	Конвулсии	-	-	-	Редки
	Загуба на апетит	-	-	-	Нечести
	Тремор	-	-	Нечести	-
Екстрапирамидни нарушения	-	-	С неизвестна честота	-	
Нарушения на очите	Зрителни нарушения (включително диплопия, замъглено зрение)	-	-	Чести	Редки
	Нарушена лакримация	-	-	-	Редки
	Влошаване на съществуващо късогледство	-	-	-	Нечести
	Ксантопсия	-	-	-	Редки
	Хороидален излив	-	-	-	С неизвестна честота
	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома (вж. точка 4.4)	-	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	Нечести	-	Редки
	Тинитус	-	-	Нечести	-
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	-	Чести	-
	Тахикардия	Нечести	-	-	-
	Миокарден инфаркт	-	-	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и	-	-	Нечести	Редки



	предсърдно мъждене)				
	Ангина пекторис	-	Нечести	Нечести (вкл. агравация на ангина пекторис)	-
Съдови нарушения	Хипотония	Чести	Редки	Нечести	-
	Зачервяване	Нечести	-	Чести	-
	Ортостатична хипотония	-	-	-	Нечести
	Васкулит (вкл. некротизиращ ангиит)	-	-	Много редки	Редки
	Тромбоза	-	-	-	Редки
	Емболия	-	-	-	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 (ОРДС) (вж. точка 4.4)	-	-	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести	Чести	-	Чести
	Гадене	Чести	Чести	Чести	Чести
	Констипация	Чести	-	-	Чести
	Сухота в устата	Нечести	-	Нечести	-
	Абдоминална болка	-	Чести	Чести	Чести
	Променен чревен хабитус (включително диария и запек)	-	-	Чести	-
	Метеоризъм	-	-	-	Чести
	Диспепсия	-	Чести	Чести	-
	Гастрит	-	-	Много редки	-
	Стомашно дразнене	-	-	-	Чести
	Гастроентерит	-	Чести	-	-
	Хиперплазия на венците	-	-	Много редки	-
	Паралитичен илеус	-	-	-	Много редки
	Панкреатит	-	-	Много редки	Редки
Повръщане	-	Нечести	Нечести	Чести	



	Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)	-	Много редки	-	-
Хепатобилиарни 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	Алоpecia	-	-	Нечести	-
	Ангиоедем	-	Редки	Много редки	-
	Алергичен дерматит	-	Нечести	-	-
	Еритема мултиформе	-	-	Много редки	-
	Еритема	-	-	-	Нечести
	Кожни реакции подобни на лупус еритематодес	-	-	-	Редки
	Екзантема	-	Нечести	Нечести	-
	Ексфолиативен дерматит	-	-	Много редки	-
	Хиперхидроза	-	-	Нечести	-
	Реакции на фоточувствителност	-	-	Много редки	Нечести
	Пруритус	-	Нечести	Нечести	Нечести
	Пурпура	-	-	Нечести	Нечести
	Оток на Quincke	-	-	Много редки	-
	Обрив	-	Нечести	Нечести	Нечести
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес	-	-	-	Редки
	Токсична епидермална некролиза	-	-	С неизвестна честота	Редки
	Промяна в цвета на кожата	-	-	Нечести	-
	Синдром на Stevens-Johnson	-	-	Много редки	-
Уртикария	-	Нечести	Нечести	Нечести	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	Редки	Чести	
	Оток на ставите	Чести	-	-	
	Мускулна слабост	Нечести	-	-	
	Оток 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	-	-	-
	Повишена честота на уриниране	-	-	Нечести	-
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки	-	-
	Хематурия	-	Чести	-	-
	Микционни нарушения	-	-	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	-
	Висока температура	-	-	-	Редки
	Грипоподобни симптоми	-	Чести	-	-
	Летаргия	-	Редки	-	-
	Отпадналост	-	Нечести	Нечести	-
	Оток	-	-	Много чести	-
	Болка	-	Чести	Нечести	-
Изследвания	Оток на лицето	-	Нечести	-	-
	Повишени нива на креатинин в кръвта	Чести	Редки	-	Чести
	Повишени нива на кръвната урея	Чести	Чести	-	Чести
	Повишени нива на пикочна киселина в кръвта	Чести	-	-	-
	Намалени нива на калий в кръвта	Нечести	-	-	-
	Повишени нива на гама глутамил трансфераза	Нечести	-	-	-
	Повишена	Нечести	-	-	-



	аланин аминотрансфераза				
	Повишена аспартат аминотрансфераза	Нечести	-	-	-
	Повишени чернодробни ензими	-	Чести	Много редки (предимно вследствие на холестаза)	
	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта	-	Чести	-	-
	Намалено тегло	-	-	Нечести	-
	Повишено тегло	-	-	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.

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани като временно свързани с приема на ангиотензин II рецепторни блокери. При пациенти, лекувани с амлодипин са съобщавани единични случаи на екстрапирамиден синдром.

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).

Допълнителни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания или от постмаркетинговия опит с комбинацията с фиксирани дози олмесартан медоксомил и амлодипин, които все още не са съобщени за комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, монотерапия с олмесартан медоксомил или монотерапия с амлодипин или са съобщени в по-висока честота за двойната комбинация (Таблица 2):

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Редки	Лекарствена свръхчувствителност
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Болка в горната част на корема
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести	Намалено либидо
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Оток с ямки
	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 комбинацията с фиксирана доза олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид и все още не са докладвани за комбинацията с фиксирана доза олмесартан



медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, монотерапия с олмесартан медоксомил или монотерапия с хидрохлоротиазид или с по-висока честота за двойната комбинация (Таблица 3):

Таблица 3: Комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид		
Система Орган клас	Система Орган клас	Система Орган клас
Нарушения на нервната система	Редки	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Екзема
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в крайниците
Изследвания	Редки	Незначителни намаления 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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

Максималната доза на Олместа А Плюс е 40 mg/10 mg/25 mg веднъж дневно. Няма информация за предозиране с комбинацията от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид при хора. Най-вероятният ефект при предозиране с комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид е хипотония.

Най-вероятните ефекти при предозиране на олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; при парасимпатикова (вагусна) стимулация би могла да възникне и брадикардия.

Може да се очаква предозирането с амлодипин да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и евентуално рефлекторна тахикардия. Наблюдавани са изразена и потенциално пролонгирана 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 е свързано с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация вследствие на ексцесивна диуреза.

Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулен спазъм и/или да засили сърдечните аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени лекарствени продукти с антиаритмично действие.

##### Лечение

При предозиране с Олместа А Плюс, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето, изминало от поглъщането и тежестта на симптомите.



Ако приемът е скорошен, може да се обмисли стомашна промивка. При здрави индивиди е доказано, че приложението на активен въглен веднага или до 2 часа след поглъщане на амлодипин значително намалява абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, предизвикана от предозиране с комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, изисква активна поддържаща кардиоваскуларна терапия, често мониториране на сърдечната и респираторна дейност, поставяне в легнало положение с високо повдигане на краката и наблюдение на циркулационния обем и количеството отделена урина. Може да се приложи и вазоконстриктор за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма контраиндикации за неговото приложение. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да спомогне за отстраняване на ефектите от блокиране на калциевите канали.

Серумните електролити и креатининът трябва да се наблюдават често. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение, като бързо се проведе обемна и солева заместителна терапия.

Тъй като амлодипин е свързан във висока степен с протеините, е малко вероятно диализата да бъде от полза. Липсва информация дали олмесартан или хидрохлоротиазид се диализират.

Не е установена степента, в която олмесартан и хидрохлоротиазид се отстраняват чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, блокери на калциевите канали и диуретици, АТС код: C09DX03

#### Механизъм на действие

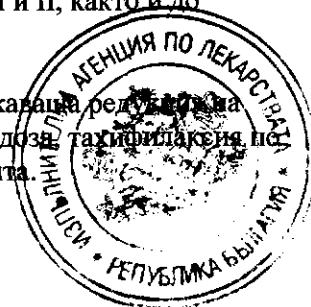
Олместа А Плюс е комбинация от ангиотензин II рецепторния антагонист олмесартан медоксомил, калциевият антагонист амлодипинов безилат и тиазидния диуретик хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, понижава артериалното налягане в висока степен, отколкото всеки компонент поотделно.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Олмесартан медоксомил

Олмесартан медоксомил е активен при перорално приложение селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) 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 на 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 AT<sub>1</sub> 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 (AT<sub>1</sub>) рецепторите от страна на олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренин и на концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижаване на концентрацията на алдостерон в плазмата.

При хипертония, олмесартан медоксомил води до дозозависима, дълго продължаваща редултация на артериалното налягане. Не са получени доказателства за хипотония след първа доза тахидилация не време на дългосрочна терапия или *rebound* хипертония след спиране на терапията.



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

При непрекъснато лечение, максималното понижаване на артериалното налягане се постига до 8-мата седмица след началото на терапията, въпреки че значителен понижаване артериалното налягане ефект се наблюдава след 2 седмици лечение.

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

Проучването „Рандомизиран олмесартан и 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 на други антихипертензивни продукти, с изключение на ACE инхибитори или ARB.

По отношение на основната крайна точка, проучването показва значително снижение на риска за момента на поява на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След коригиране за разлики в кръвното налягане, 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.

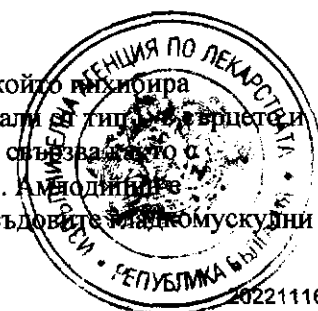
По отношение на вторичните крайни точки, сърдечносъдови събития се появяват при 96 пациенти (4,3%) на олмесартан и 94 пациенти (4,2%) на плацебо. Честотата на сърдечносъдовата смъртност е по-висока при олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) с/у 3 пациенти (0,1%)), независимо от сходната 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 крайна фаза 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 антихипертензивни продукти, включително ACE инхибитори.

Първичната съставна крайна точка (време до първото събитие с удвояване на серумния креатинин, бъбречно заболяване в терминална фаза, обща смъртност) 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);  $p=0,791$ ). Съставната вторична сърдечносъдова крайна точка се наблюдава при 40 пациенти лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти третирани с плацебо (18,7%). Тази съставна 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%).

#### Амлодипин

Съставката амлодипин на Олместа А Плюс е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембрания инфлукс на калциеви йони през волтажно-зависимите канали в липидните везикули и гладката мускулатура. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва както с дихидропиридиновите, така и с недихидропиридиновите места на свързване. Амлодипин е относително селективен към кръвоносните съдове, с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни





клетки, отколкото върху сърдечните мускулни клетки. Антихипертензивният ефект на амлодипин е вследствие на директен релаксиращ ефект върху гладката артериална мускулатура, което води до понижаване на периферното съпротивление, а оттам и на кръвното налягане.

При пациенти с хипертония амлодипин предизвиква дозозависимо, дълготрайно намаляване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза, тахифилаксия по време на продължително лечение или *rebound* на хипертонията след рязко спиране на терапията.

След прилагане на терапевтични дози на пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно намаляване на кръвното налягане в легнало, седнало и изправено положение. Хроничната употреба на амлодипин не е свързана със значителни промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините. При пациенти с хипертония с нормална бъбречна функция терапевтичните дози амлодипин намаляват бъбречното съдово съпротивление и увеличават скоростта на гломерулна филтрация и ефективния бъбречен плазмен поток, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

В проучвания на хемодинамиката при пациенти със сърдечна недостатъчност и в клинични изпитвания, базирани на тестове за физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA е установено, че амлодипин не води до клинично влошаване (установено чрез работен толеранс, фракция на левокамерно изтласкване и проследяване на клиничните признаци и симптоми).

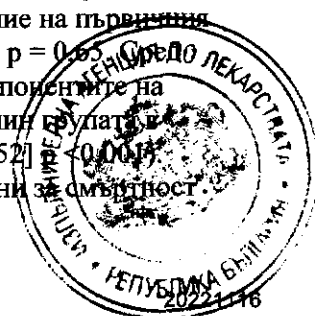
Плацебо контролираното изследване (PRAISE), целящо оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA, приемащи дигиталис, диуретици и ACE инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишен риск от смъртност или заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи непроявено исхемично заболяване, провеждащи терапия със стабилни дози от ACE инхибитори, дигиталисови гликозиди и диуретици, не е установило повлияване на общата сърдечно-съдова смъртност. В същата тази популация амлодипин е асоцииран с повишена честота на белодробен оток, въпреки че не е установена статистически значима разлика в честотата на случаите на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо проучване (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) с цел сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE-инхибитор), като първа линия на терапия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно върху заболяемостта и смъртността при пациенти с лека до умерена хипертония".

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко по един допълнителен рисков фактор за коронарно сърдечно заболяване, като: преживян инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включване) и други атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия (диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%)), тютюнопушене понастоящем (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна от фатално коронарно сърдечно заболяване или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичния критерий между амлодипин и хлорталидон терапията: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07)  $p = 0,65$ . Вторичните крайни точки, инцидентите на сърдечна недостатъчност (един от компонентите на сърдечно-съдовите крайни точки) са статистически значимо по-високи в амлодипин групата в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Въпреки това, не се наблюдава статистически значима разлика във всички причини за смъртност между амлодипин и хлорталидон терапията: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ .



### Хидрохлоротиазид

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 плазменния 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

В 12-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно групово проучване при 2 492 пациенти (67% пациенти от европейската раса), лечението с комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg води до значително по-голямо редуциране на диастолното и систоличното кръвно налягане, отколкото лечението с някоя от съответните двойни комбинации: 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 антихипертензивен ефект от комбинация с фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg в сравнение с аналогичните двойни комбинации е между -3,8 и -6,7 mmHg за диастолно налягане в седнало положение и между -7,1 и -9,6 mmHg за систолично кръвно налягане в седнало положение и настъпва през първите 2 седмици.

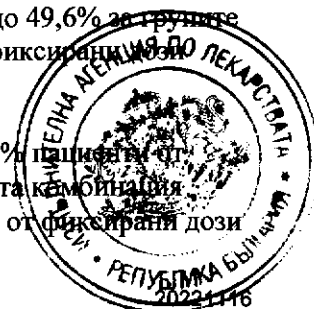
Процентът на пациентите, достигнали целта за кръвно налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за пациенти с диабет) през седмица 12 варира от 34,9% до 46,6% за групите с двойно комбинирано лечение в сравнение с 64,3% за комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg.

Във второ двойно-сляпо, рандомизирано проучване с паралелни групи при 2 690 пациенти (99,9% пациенти от европейската раса), лечението с комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/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) води до значително по-голямо намаляване на диастолното и систоличното кръвно налягане в сравнение със съответните двойни комбинации: олмесартан медоксомил 20 mg плюс амлодипин 5 mg, олмесартан медоксомил 40 mg плюс 5 mg амлодипин и олмесартан медоксомил 40 mg плюс 10 mg амлодипин след 10 седмично лечение.

Допълнителният антихипертензивен ефект от комбинацията с фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид в сравнение със съответните двойни комбинации е между -1,3 и -1,9 mmHg за диастолно кръвно налягане и между -2,7 и -4,9 mmHg за систолно кръвно налягане в седнало положение.

Процентът на пациентите, достигнали целта за кръвно налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за пациенти с диабет) през седмица 10 варира от 42,7% до 49,6% за групите с двойно комбинирано лечение в сравнение с 52,4% до 58,8% за комбинацията с фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид.

В рандомизирано, двойно-сляпо, допълнително проучване при 808 пациенти (99,9% пациенти от европейската раса), неадекватно контролирано след 8-седмично лечение с двойната комбинация олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg, лечението с комбинацията от фиксирани дози



олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид води до числено допълнително намаляване на кръвното налягане в седнало положение с -1,8/ -1,0 mmHg при лечение с комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/12,5 mg и статистически значимо допълнително намаляване на кръвното налягане в седнало положение с -3,6 / -2,8 mmHg при лечение с комбинацията от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg в сравнение с двойната комбинация на олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg.

Лечението с тройната комбинирана терапия от комбинацията с фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/25 mg води до статистически значимо по-голям процент на пациентите, постигнали целта си за кръвно налягане в сравнение с двойната комбинирана терапия от олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg (41,3% срещу 24,2%); докато лечението с тройната комбинирана терапия на комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид 40 mg/10 mg/12,5 mg води до числено по-голям процент на пациентите, достигащи целта си за кръвно налягане в сравнение с двойно-комбинираната терапия от олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg (29,5% срещу 24,2%) при лица, които не са адекватно контролирани при двойно-комбинираната терапия.

Антихипертензивният ефект на комбинацията от фиксирани дози на олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид е сходен, независимо от възрастта и пола и е сходен при пациенти със и 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 (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - 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.

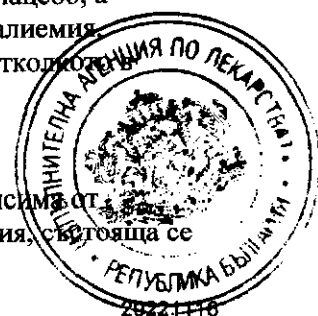
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2, с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана 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% CI: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% CI: 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% CI: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешеното показание есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на всеки един от компонентите при здрави индивиди.

След перорално приложение на комбинацията с фиксирана доза от олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид при нормални здрави възрастни, максимални плазмени концентрации на олмесартан, амлодипин и хидрохлоротиазид се достигат съответно за около 1,5 до 3 часа, 6 до 8 часа и 1,5 до 2 часа. Скоростта и степента на абсорбция на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид от комбинацията с фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид са същите, както когато се прилагат като двойно фиксирана комбинация от олмесартан медоксомил и амлодипин заедно с еднокомпонентна таблетка хидрохлоротиазид или когато се прилага двойно фиксирана комбинация от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид заедно с еднокомпонентна таблетка амлодипин в същите дози. Храната не влияе върху бионаличността на комбинацията от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид.

#### Олмесартан медоксомил

##### Абсорбция

Олмесартан медоксомил е предлекарство. По време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт той бързо се преобразува от естеразите в чревната мукоза и в кръвта на порталната вена до 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%.

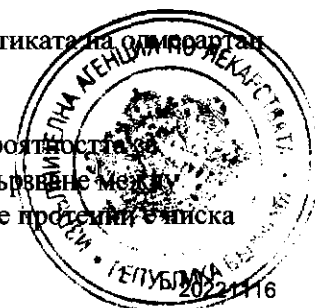
Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан се постига до 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават почти линейно с повишаване на еднократната перорална доза до около 80 mg.

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 межуполови различия във фармакокинетиката на олмесартан

##### Разпределение

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%), но вероятността за клинично значими взаимодействия, дължащи се на изместване от мястото на свързване между олмесартан и други активни вещества 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).

#### Биотрансформация

Тоталният плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След перорално приложение на еднократна доза маркиран с <sup>14</sup>C олмесартан медоксомил, 10–16% от приложената радиоактивност е била екскретирана в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа след приложението на дозата), а останалата част от приложената радиоактивна доза се открива във фецеса. Като се има предвид системната наличност от 25,6%, може да се изчисли, че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 40%), така и чрез хепатобилиарна екскреция (около 60%). Цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не са намерени други значими метаболити. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира чрез жлъчните пътища, употребата му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказана (вж. точка 4.3).

#### Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално приложение. Стационарно състояние (*steady state*) се достига след приложение в продължение на 2-5 дни и след 14 дни на многократно приложение не са намерени доказателства за допълнително кумулиране. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 – 0,7 l/h и е независим от дозата.

#### Лекарствени взаимодействия

##### Колесевелам-секвестрант на жлъчната киселина

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави участници води до 28% понижение на  $C_{max}$  и 39% понижение на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти, съответно 4% и 15% намаление 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).

#### Амлодипин

##### Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени концентрации между 6 и 12 час след приема. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна.

##### Разпределение

Обемът на разпределение е около 21 l/kg. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини.

##### Биотрансформация

Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират чрез урината.

##### Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот на елиминиране е около 35-50 часа и е в съответствие с еднократно дневно дозиране.



## Хидрохлоротиазид

### Абсорбция

След перорално приложение на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в комбинация, средното време за достигане на максимални концентрации на хидрохлоротиазид е 1,5 до 2 часа след приложението.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

При хора хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се екскретира почти напълно като непроменено активно вещество с урината.

### Елиминиране

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.

## Специални популации пациенти

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с комбинацията от фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешеното показание есенциална хипертония.

### Старческа възраст (на 65 или 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 ( $\geq 75$  години) в сравнение с групите в по-млада възраст (вж. точка 4.2).

Това може поне частично да е свързано със средно намаление на бъбречната функция при тази група пациенти. Препоръчителният режим на дозиране за хора в старческа възраст обаче е същият, въпреки че трябва да се внимава при повишаване на дозата.

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Амлодипиновият клирънс има тенденция към понижаване, което води до повишаване на AUC и на елиминационния полуживот при хора в старческа възраст. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група (вж. точка 4.4).

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

### Бъбречно увреждане

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

Амлодипин се метаболизира в голяма степен до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено с урината. Промените в плазмената концентрация на



амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в обичайната доза. Амлодипин не се диализира.

Полуживотът на хидрохлоротиазид е удължен при пациенти с увредена бъбречна функция.

#### Чернодробно увреждане

След перорално приложение на единична доза, стойностите на AUC на олмесартан са 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приложението при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%.

След многократно приложение на пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средната  $C_{max}$  на олмесартан е сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробни нарушения са много ограничени. При пациенти с увредена чернодробна функция клирънсът на амлодипин е понижен и полуживотът е удължен, което води до повишаване на AUC с приблизително 40-60% (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробното увреждане няма съществено влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид

Проучването за токсичност след многократни дози при плъхове демонстрира, че комбинираното приложение на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид нито увеличава някоя от съобщените по-рано и съществуващи токсичности с отделните средства, нито предизвиква нова токсичност и не се наблюдават токсикологични синергични ефекти.

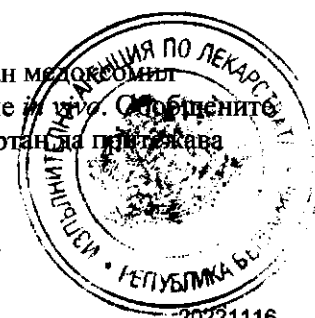
Не са провеждани допълнителни проучвания за мутагенност, канцерогенност и репродуктивна токсичност за комбинацията с фиксирани дози олмесартан медоксомил/амлодипин/хидрохлоротиазид, базирайки се на добре известния профил на безопасност на отделните активни съставки.

#### Олмесартан медоксомил

В проучванията за хронична токсичност, проведени върху плъхове и кучета, олмесартан медоксомил показва ефекти, които са сходни с другите  $AT_1$  рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишение на кръвната урея (BUN) и креатинина (чрез функционални промени в бъбреците, дължащи се на блокирани  $AT_1$  рецептори); намаляване теглото на сърцето; понижаване на показателите на еритроцитите (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, дължащи се на фармакологичното действие на олмесартан медоксомил се проявяват в предклиничните проучвания и на други  $AT_1$  рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори, и могат да бъдат намалени чрез едновременното перорално приложение на натриев хлорид.

Подобно на останалите  $AT_1$  рецепторни антагонисти, е установено че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните аберации в клетъчни култури *in vitro*, но не *in vivo*. Съобщените данни от проучванията за генотоксичност показват, че е малко вероятно олмесартан да предизвиква генотоксични ефекти в условията на клинична употреба.

Олмесартан медоксомил не е канцерогенен при плъхове или трансгенни мишки.



В проучвания за репродуктивна токсичност проведени върху плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и не са намерени доказателства за тератогенен ефект. Както и при другите ангиотензин II антагонисти, след експозиция на олмесартан медоксомил преживяемостта на поколенията е намалена, а след прилагането му на майката в късна бременност или по време на кърмене е наблюдавана дилатация на бъбречните легенчета. При зайци няма данни за фетотоксичност.

## Амлодипин

### Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки показват данни за удължаване и затрудняване на родилния процес и понижена неонатална преживяемост след приложение на дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна при хора, изчислена на база mg/kg

### Нарушения на фертилитета

Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (животните от мъжки пол са третирани 64 дни, а от женски пол - 14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти\* максималната препоръчителна доза от 10 mg при хора, изчислена въз основа на mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване върху плъхове, при което животните от мъжки пол са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни в дози, сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени въз основа на mg/kg, се наблюдават понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижаване на спермалната плътност и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

### Карциногенеза, мутагенеза

При плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата в продължение на 2 години с концентрации, изчислени да предоставят дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg няма данни за канцерогенност. Най-високите дози, които са прилагани (за мишки са подобни на, а за плъхове са двукратно\* максималните препоръчвани клинични дози от 10 mg на mg/m<sup>2</sup>) са близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват ефекти на генно или хромозомно ниво.

\*Въз основа на тегло на пациента от 50 kg

### Хидрохлоротиазид

Данните при изследванията с хидрохлоротиазид за генотоксичен или канцерогенен ефект при някои експериментални модели са несигурни. Богатият опит при хора с хидрохлоротиазид, обаче не доказва връзка между употребата му и увеличаването на неоплазмите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Повидон (К-30)  
Кросповидон  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Колоиден, хидратиран силициев диоксид  
Магнезиев стеарат





Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Опадрай II 85F18378 бяло покритие:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (E553b)

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg и 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки

Опадрай II 85F22055 жълто покритие:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (E553b)  
Жълт железен оксид (E172)

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg и 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки

Опадрай II 85F94526 розово покритие:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (E553b)  
Червен железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

## 6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC - Al блистери

Видове опаковки: Блистери от 14, 28, 56 и 98 таблетки или перфорирани блистери с единична доза от 28 x 1 и 98 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия



**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Олместа А Плюс 20 mg/5 mg/12,5 mg

Рег. № 20210027

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/12,5 mg

Рег. № 20210028

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/12,5 mg

Рег. № 20210029

Олместа А Плюс 40 mg/5 mg/25 mg

Рег. № 20210030

Олместа А Плюс 40 mg/10 mg/25 mg

Рег. № 20210031

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

Дата на първо разрешаване: 05 февруари 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

