

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Neosara-Co 20 mg/12,5 mg film-coated tablets

Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Neosara-Co 40 mg/12,5 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20170289/90 .....
Разрешение № ВГИМА (МР) / 50329 -
Одобрение № ..... / 30-04-2020 .....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg съдържа 131,204 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg съдържа 274,908 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg: Жълта до бледооранжева, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, гладка от двете страни.

Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg: Жълторозова до розова, елипсовидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка, гладка от двете страни.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Неосара-Ко е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира оптимално с монотерапия олмесартан медоксомил.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### **Възрастни**

Препоръчаната доза Неосара-Ко е една таблетка дневно.

Неосара-Ко 20 mg /12,5 mg филмирани таблетки се прилага при пациенти, при които монотерапията с 20 mg олмесартан медоксомил не е довела до оптимален контрол на артериалното налягане.

#### **Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg:**

Когато е клинично обусловено, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил към Неосара-Ко. Антихипертензивния ефект на олмесартан медоксомил достига своя максимум около 8 седмици след началото на лечението (вж. точка 5.1).

Препоръчва се титриране на дозите на отделните компоненти.



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

#### **Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg:**

Препоръчаната доза Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg е една таблетка дневно.

Неосара-Ко 40 mg /12,5 mg филмирани таблетки се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е контролирано оптимално от монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил.

За удобство, пациентите приемащи олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид под формата на отделни таблетки може да преминат към лечение с Неосара-Ко 40 mg /12,5 mg.

Неосара-Ко се приема веднъж дневно със или без храна.

#### **Пациенти в старческа възраст (над 65 години)**

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Необходимо е стриктно мониториране на артериалното налягане.

#### **Бъбречно увреждане**

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

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

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

Поради това употребата на Неосара-Ко 40 mg /12,5 mg е противопоказана във всички стадии на бъбречно увреждане (виж точка 4.3., 4.4., 5.2).

#### **Чернодробно увреждане**

Неосара-Ко 20mg/12,5 mg може да се използва предпазливо при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Неосара-Ко 40mg/12,5 mg може да се използва предпазливо при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с чернодробно увреждане, които приемат диуретик и/или други антихипертензивни лекарства се препоръчва внимателно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция.

При пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Няма данни за употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2), с холестаза и билиарна обструкция (вж. точка 4.3). Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg не трябва да се използва при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2), с холестаза и билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

#### **Педиатрична популация**

Безопасността и ефикасността на Неосара-Ко при деца и юноши под 18 години не са установени. Няма налични данни.

#### **Начин на приложение**

Перорално приложение.



Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (например с чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време на денонощието. Неосара-Ко се приема веднъж дневно, със или без храна.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други вещества, производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите);
- Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg е противопоказан при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg е противопоказан във всички стадии на бъбречно увреждане (вж. точка 4.4, 5.2);
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия;
- Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg е противопоказан при тежко чернодробно увреждане, холестаза и нарушения протичащи с билиарна обструкция;
- Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg е противопоказан при умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и нарушения протичащи с билиарна обструкция;
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Неосара-Ко с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Намален вътресъдов обем

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

#### Други състояния, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

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

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### Реновазална хипертония

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



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

#### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq$  30 ml/min, <60 ml/min) не се налага адаптиране на дозировката. Все пак при такива пациенти Неосара-Ко трябва да се прилага предпазливо и се препоръчва периодичен мониторинг на серумния калий, креатинин и пикочна киселина. Свързаната с тиазидни диуретици азотемия може да се появи при пациенти с нарушена бъбречна функция. При настъпване на прогресиращо бъбречно увреждане е необходима внимателна преоценка на терапията, като се вземе предвид спиране на лечението с диуретици. Употребата на Неосара-Ко 40 mg /12,5 mg е противопоказана във всички стадии на бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

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

#### Чернодробно увреждане

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

Употребата на Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза или билиарна обструкция е противопоказана (вижте точки 4.3 и 5.2). Употребата на Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза или билиарна обструкция е противопоказана (вижте точки 4.3 и 5.2).

Неосара-Ко 40 mg/12,5mg може да се използва предпазливо при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

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

Както и за останалите вазодилатори, при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, прием на Неосара-Ко се препоръчва след внимателна оценка.

#### Първичен хипералдостеронизъм

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

#### Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

#### Електролитен дисбаланс



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

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

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

От друга страна, поради антагонизма, който олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Неосара-Ко упражнява върху ангиотензин II рецепторите (AT<sub>1</sub>), може да се появи хиперкалиемия, особено при съществуващо бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се стриктно проследяване на серумния калий при изложените на риск пациенти.

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

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

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

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

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

#### Литий

Едновременното приложение на Неосара-Ко и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Етнически различия

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

#### Антидопинг тест

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

#### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с антагонисти на ангиотензин II. Освен ако терапията с антагонисти на ангиотензин II не е крайно необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за приложение при бременност. При установяване на бременност, лечението с 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).



## Други

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

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

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

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

*Потенциални взаимодействия свързани с комбинацията с олмесартан медоксомил /хидрохлортиазид*

### Едновременно приложение, което не се препоръчва:

#### *Литий*

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

### Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

#### *Баклофен*

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

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

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

### Едновременно приложение, което трябва да се има предвид

#### *Амифостин*

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.



### ***Други антихипертензивни средства***

Ефектът на понижаване на артериалното налягане на Неосара-Ко може да бъде усилен от едновременно приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

Може да настъпи усиление на ортостатична хипотония.

### ***Възможни взаимодействия свързани с олмесартан медоксомил***

#### **Съпътстващата употреба не се препоръчва**

#### ***Лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий***

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

#### **Допълнителна информация**

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

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

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

В ин витро проучвания, олмесартан не оказва клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и няма или не оказва минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром P450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, които се метаболизират от гореспоменатите ензими от системата на цитохром P450.

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).

### ***Възможни взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид***

#### **Едновременно приложение не се препоръчва**

#### ***Лекарствени продукти, които повлияват нивото на калий***

Калий-изчерпващия ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4,4) може да бъде потенциран от едновременното приложение на други лекарствени продукти, които са свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради това едновременното приложение не се препоръчва.

#### **Едновременно приложение, което изисква повишено внимание**



### **Калциеви соли**

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

### **Холестирамин и колестиполови смоли**

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

### **Дигиталисови гликозиди**

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

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

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

### **Недеполяризиращи скелетни мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)**

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

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

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

### **Антидиабетни лекарствени продукти (перорални продукти и инсулин)**

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

### **Метформин**

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

### **Бета-блокери и диазоксид**

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

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

Ефектът на пресорните амини може да бъде намален.

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

Може да е необходимо коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочната киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременно





употреба на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

#### ***Амантадин***

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

#### ***Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат)***

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

#### ***Салицилати***

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

#### ***Метилдопа***

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

#### ***Циклоспорин***

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

#### ***Тетрациклини***

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

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

#### **Бременност**

Като се имат предвид ефектите на отделните съставки на този комбиниран продукт върху бременността, употребата на Неосара-Ко не се препоръчва за употреба през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).

Употребата на Неосара-Ко е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### ***Олмесартан медоксомил***

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

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; не може обаче да се изключи слабо нарастване на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с антагонисти на ангиотензин II, сходни рискове могат да съществуват за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин рецепторен блокер не се счита за изключително важно, пациентките, които планират бременност трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно прекратено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на антагонистите на ангиотензин II през втори и трети триместър причинява фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).(вж. точка 5.3).



В случай, че е имало експозиция към антагонисти на ангиотензин II след втория триместър на бременността, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали антагонисти на ангиотензин II трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж, също точки 4.3 и 4.4).

#### **Хидрохлоротиазид**

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

Хидрохлоротиазид преминава плацентата. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговото приложение през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушаване на електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци на бременността, гестационна хипертония или гестационна прееклампсия, поради риск от понижаване на плазменния обем и плацентарна хипоерфузия, без очакван полезен ефект върху хода на болестта. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени с изключение на редките случаи, при които не може да се използва друго лечение.

#### **Кърмене**

##### ***Олмесартан медоксомил***

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

#### **Хидрохлоротиазид**

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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

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

В клинични проучвания, включващи 1155 пациенти на лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в дози от 20/12,5 mg или 20/25 mg и 466 пациенти, които са приемали плацебо за периоди от до 21 месеца, общата честота на нежеланите реакции за комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е била сходна с тази за плацебо.

Безопасността на олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид е изследвана в клинични проучвания при 3709 пациенти, приемали олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид.

Докладваните нежелани реакции при фиксираната дозова комбинация олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при по-ниската дозировка 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg, биха могли да се наблюдават и при олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при дозировка 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.



Спирането на лечението поради нежелани реакции също е било сходно по честота за комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) и плацебо (3%). Обобщението на честотата на нежеланите събития за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид спрямо плацебо изглежда е независимо от възрастта (<65 години спрямо 65 години), пола или расата, въпреки че честотата на замаяност е била до известна степен повишена при пациенти над 75-годишна възраст.

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

Те са описани в системно-органи класове и са разпределени в групи по честота като е използвана следната конвенция: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1000 до <1/100); редки (>1/10000 до <1/100000); много редки (<1/100000).

Системо-органи класове по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Олмесартан/хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	сиаладенит			редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			редки
	Костно-мозъчна депресия			редки
	Хемолитична анемия			редки
	Левкопения			редки
	Неутропения/ агранулоцитоза			редки
	Тромбоцитопения		нечести	редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция		нечести	нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия			нечести
	глюкозурия			чести
	хиперкалциемия			чести
	хиперхолестеролемия	нечести		много чести
	хипергликемия			чести
	хиперкалиемия		редки	
	хипертриглицеридемия	нечести	чести	много чести



	хиперурикемия	нечести	чести	много чести
	хиперхлоремия			чести
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	хипокалиемия			чести
	хипомагnezемия			чести
	хипонатриемия			чести
	хиперамилаземия			чести
Психични нарушения	апатия			редки
	депресия			редки
	безпокойство			редки
	Нарушение на съня			редки
Нарушение на нервната система	обърканост			чести
	конвулсии			редки
	Нарушение в съзнанието (като загуба на съзнание)	редки		
	Замаяност / световъртеж	чести	чести	чести
	Загуба на апетит			нечести
	парестезия			редки
	Замаяност при изправяне	нечести		
	сънливост	нечести		
	синкоп	нечести		
Нарушения на очите	Нарушено сълзоотделяне			редки
	Преходно състояние на замъглено виждане			редки
	Влощаване на миопия			нечести
	ксантопсия			редки
Нарушение на ухото и лабиринта	вертиго	нечести	нечести	редки
	Сърдечни нарушения		нечести	
	стенокардия		нечести	
	Сърдечни аритмии			редки



	Сърцебиене	нечести		
Съдови нарушения	Емболизъм			редки
	хипотония	нечести	редки	
	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)			редки
	Ортостатична хипотония	нечести		нечести
	тромбоза			редки
Респираторни, гръдни и мед настинални нарушения	бронхит		чести	
	кашлица	нечести	чести	
	диспнея			редки
	Интерстициална пневмония			редки
	фарингит		чести	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	нечести	чести	чести
	запек			чести
	диария	нечести	чести	чести
	диспепсия	нечести	чести	
	Стомашно дразнене			чести
	гастроентерит		чести	
	метеоризъм			чести
	гадене	нечести	чести	чести
	панкреатит			редки
	Паралитичен илеус			Много редки
повръщане	нечести	нечести	чести	
Хепатобилиарни нарушения	Остър холецистит			редки
	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		нечести	
	Анафилактична кожна реакция			редки
	Ангионевротичен едем	редки	редки	
	Кожна реакция наподобяваща еритематодес			редки
	екзема	нечести		
	еритема			нечести
	екзантем			
	Реакции на фоточувствителност			нечести
	пруритус			нечести
	пурпура			нечести



	обрив	нечести	нечести	нечести
	Активиране на кожен лупус еритематодес			редки
	Токсична епидермална некролиза			редки
	уртикария	редки	нечести	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	нечести		
	артрит		чести	
	Болка в гърба	нечести	чести	
	Мускулни спазми	нечести	редки	
	Мускулна слабост			редки
	Миалгия	нечести	нечести	
	Болка в крайниците	нечести		
	Пареза			редки
	Болка в костите		чести	
Нарушения бъбреците на и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	редки	редки	
	хематурия	нечести	чести	
	Интерстициален нефрит			редки
	Бъбречна недостатъчност		редки	
	Нарушение на бъбречната функция			редки
	Инфекция на уринарния тракт		чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нарушение на еректилната функция	нечести		нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	чести	нечести	
	Болка в гърдите	чести	чести	
	Подуване на лицето		нечести	
	умора	чести	чести	
	Висока температура телесна			редки
	Грипоподобни симптоми		чести	
	летаргия		редки	
	неразположение	редки	нечести	
	болка		чести	
	Периферен оток	чести	чести	
	слабост	нечести		
Изследвания	Повишени нива на аланинаминотрансфераза	нечести		
	Повишени нива на аспартатаминотрансфераза	нечести		
	Повишени нива на калий в кръвта	нечести		
	Повишени нива на креатинин в кръвта	нечести	редки	чести
	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта		чести	
	Повишени нива на глюкоза в кръвта	нечести		
	Понижен хематокрит в кръвта	редки		



Понижен хемоглобин	редки		
Повишени нива на липиди в кръвта	нечести		
Понижени нива на калий в кръвта	нечести		
Повишени нива на калий в кръвта	нечести		
Повишени нива на урея в кръвта	нечести	чести	чести
Повишени нива на пикочна киселина в кръвта	редки		
Повишени нива на гама-глутамил трансфераза	нечести		
Повишени нива на чернодробните ензими		чести	

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата**

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Няма специфична информация за ефекта от предозиране или лечение на предозиране с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето на приемането и тежестта на симптомите. Предполагаемите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. При лечение на предозиране може да е полезна употребата на активен въглен. Трябва често да се контролират серумните електролити и креатинина. При поява на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и да се проведе спешно обемна и солева заместителна терапия. Най-вероятните прояви на предозиране с олмесартан са хипотония и тахикардия; може да възникне и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, като следствие на силно повишената диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да усилва сърдечни аритмии, свързани с едновременно действие на дигиталисови гликозиди или определени лекарствени продукти с антиаритмично действие.

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**



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

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

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

Олмесартан медоксомил е активен при перорално приложение селективен антагонист на ангиотензин II рецепторите (AT1). Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и има значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Физиологичните ефекти на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречна реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторните и алдостерон-секретиращите ефекти на ангиотензин II като блокира свързването му с AT1 рецептора в тъканите, включително гладката мускулатура на кръвоносните съдове и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT1) рецепторите от страна на олмесартан води до повишение на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

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

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

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

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

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

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





Комбинацията от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид води до адитивно понижаване на артериалното налягане, което принципно се усилва с дозата на всяка от съставките. В обобщени плацебо-контролирани клинични изпитвания приложението на комбинациите 20/12,5 mg или 20/25 mg олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е довело до средно понижение на систолното /диастолното артериално налягане с 12/7 mmHg и съответно 16/9 mmHg. Възрастта и пола не са имали клинично значимо влияние спрямо отговора на комбинираното лечение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид.

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

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

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

Фиксираните дозови комбинации от олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са изследвани в три клинични проучвания, включващи 1482 пациенти с хипертония.

Едно двойно сляпо проучване с есенциална хипертония е оценило ефективността на олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg спрямо монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, като първична крайна точка е било понижението на средно диастолно артериално налягане в седнало положение спрямо изходните стойности.

Систолното/диастолното артериално налягане се е понижило с 31,9 /18,9 mmHg в групата с комбинираната терапия спрямо 26,5 /15,8 mmHg в групата на монотерапия ( $p < 0,0001$ ) на осмата седмица от лечението.

В двойна сляпа, неконтролирана втора фаза на това проучване, титрирането на дозите при пациентите, които не са отговорили на монотерапията с олмесартан медоксомил 40 mg до олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg, както и от 40 mg/12,5 mg до 40 mg/25 mg е довело до допълнително значимо понижение на систолното/диастолното артериално налягане, като по този начин се е потвърдил факта, че постепенното повишаване на дозите има клинично приложение на подобряване на контрола върху артериалното налягане.

Второ двойно сляпо, рандомизирано и плацебо контролирано проучване е оценило ефективността на добавянето на хидрохлоротиазид към лечението на пациенти, които не са постигнали адекватен контрол на артериалното налягане след 8 седмици лечение с олмесартан медоксомил 40 mg. Пациентите са били разпределени така, че или да продължат лечението си с олмесартан 40 mg или да получават допълнително хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg в продължение на още осем седмици. Четвъртата група е рандомизирана да получава олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 20 mg /12,5 mg.

Добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид е довело до допълнително понижение на систолното /диастолното налягане с 5,2 /3,4 mmHg ( $p < 0,001$ ) и 7,4 /5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) съответно, спрямо монотерапия с 40 mg олмесартан.



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

Още едно двойно сляпо рандомизирано проучване е сравнило ефективността на комбинираното лечение с олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg е при пациенти с недостатъчно адекватно контролирано артериално налягане след 8-седмично лечение с олмесартан медоксомил 40 mg.

След 8 седмици комбинирана терапия систолното /диастолното артериално налягане е било значително понижено спрямо изходните стойности със 17,1 /10,5 mmHg в групата с олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и с 17,4 /11,2 mmHg в групата на лечение олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима, когато се използват конвенционалните методи за измерване на артериалното налягане, което би могло да бъде обяснено с т.нар. плато ефект при отговор на антагонистите на ангиотензин II като олмесартан медоксомил.

Клиничното значение и статистически значимите различия в полза на олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 40 mg /25 mg в сравнение с олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg са наблюдавани при 24 часово проследяване на артериалното налягане в амбулаторни условия, както при систолното така и при диастолното артериално налягане.

Антихипертензивният ефект на олмесартан /хидрохлоротиазид е бил сходен, независимо от възраст, пол или наличие на захарен диабет.

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

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

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

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

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



събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция и разпределение

#### *Олмесартан медоксомил*

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

Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан се постига до 2 часа след приема на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават приблизително линейно с нарастващи еднократни перорални дози до приблизително 80 mg. Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан, поради което олмесартан медоксомил може да се прилага със или без храна.

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

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

#### *Хидрохлоротиазид*

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

### Метаболизъм и елиминиране

#### *Олмесартан медоксомил*

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

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

Крайното време на полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа при многократно перорален прием. Равновесното състояние (steady state) се достига след първите няколко дози и



последващо акумулиране не се наблюдава след 14 дни повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 - 0,7 L/h, и не е бил зависим от дозата.

#### ***Хидрохлоротиазид***

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

#### **Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид**

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

#### **Фармакокинетика при специални популации пациенти**

##### ***Пациенти в старческа възраст (над 65 години)***

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

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

##### ***Увредена бъбречна функция***

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

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

##### ***Увредена чернодробна функция***

След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приложението при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е била съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение на пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция, средната AUC на олмесартан е била отново около 65 % по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средната стойност на максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4). Чернодробното увреждане няма съществено влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Както и при всяко от отделните вещества и други лекарствени продукти в този клас, основният прицелен орган за токсични прояви на комбинацията са били бъбреците. Комбинацията от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид води до функционални бъбречни промени (повишение на серумната урея и креатинин). Високите дозировки причиняват функционална



дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна на бъбречната хемодинамика (понижена бъбречна перфузия вследствие на хипотонията с тубулна хипоксия и тубулно клетъчна дегенерация). В допълнение олмесартан медоксомил/хидрохоротиазид води до намаление на показателите на еритроцитите (брой еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване теглото на сърцето при плъхове.

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Хидроксипропилцелулоза  
Нискозаместена хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Титаниев диоксид (E 171)  
Талк  
Хипромелоза 2910 (6cps)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)  
Лактоза монохидрат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.



#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките Неосара-Ко са опаковани в А1-А1 блистери.  
Всяка картонена кутия съдържа 30 таблетки и листовка за пациента.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при извършване на работа**

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

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**НЕО БАЛКАНИКА ЕООД** Ул. „Земляне“ 35  
София 1618  
България

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Неосара-Ко 20 mg/12,5 mg Рег.№ 20170289

Неосара-Ко 40 mg/12,5 mg Рег.№ 20170290

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

Дата на първо разрешаване: 02.10.2017

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2020 г.

