

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Кратка характеристика на продукта  
Код Рег. № 20150414  
Регистрационен № BG/MMP-57816  
11-02-2022

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Коолсарт 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Coolsart 20 mg/12,5 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 139,10 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Коолсарт 20 mg/12,5 mg са жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с релефен надпис „346” от едната и „L” от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е фиксирана дозова комбинация, която е показана при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с олмесартан медоксомил.

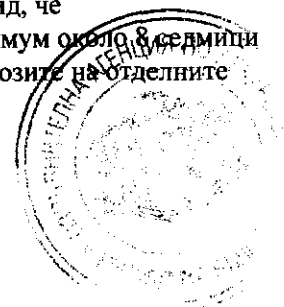
### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не трябва да се използва като начална терапия, освен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с 20 mg олмесартан медоксомил, прилаган самостоятелно. Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се прилага веднъж дневно със или без храна.

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



Комбинацията от 20 mg олмесартан медоксомил/12,5 mg хипрохлоротиазид може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от оптимална монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил.

Комбинацията от 20 mg олмесартан медоксомил/25 mg хидрохлоротиазид може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от 20 mg олмесартан медоксомил/12,5 mg хидрохлоротиазид.

Този лекарствен продукт не е наличен в концентрация 20/25 mg, но може да бъде използван продукт със същата концентрация от друг притежател на разрешение за употреба.

#### *Старческа възраст (65 или повече години)*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Когато олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се използва при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min) се препоръчва периодически мониториране на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

#### *Чернодробно увреждане*

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид трябва да се използва предпазливо при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с чернодробно увреждане, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства, се препоръчва внимателно мониториране на артериалното налягане и бъбречната функция. При пациенти с тежко чернодробно увреждане няма опит от употребата на олмесартан медоксомил.

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 5.2), холестаза и билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

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

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или други сулфонамидни производни (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт, произведен на сулфонамидите).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.
- Тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарни обструктивни нарушения.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с азидскирен-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

##### Вътресъдова хиповолемия

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

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

При пациенти, чието 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 бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност.

##### Реновазална хипертония

Ако пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек са лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

##### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 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 30-60 ml/min) не се налага адаптиране на дозировката. Все пак при подобни пациенти олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид трябва да се прилага предпазливо и се препоръчва периодичен мониторинг на серумния калий, креатинин и пикочната киселина. Свързаната с тиазидни диуретици азотемия може да се появи при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако се появи клинично изявена прогресия на бъбречно увреждане е необходима внимателна преоценка на терапията, като се вземе предвид спиране на лечението с диуретици. Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

##### 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 тиазиди 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 олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза или билиарна обструкция е противопоказана (вж. точки 4.3, 5.2).

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

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

##### Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 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 лекарства (вж. точка 4.5). В хода на тиазидна терапия може да се изяви латентен диабет.

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

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

#### Електролитен дисбаланс

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

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да доведат до нарушение на водния или електролитния баланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза).

Предупредителни признаци за водно-електролитни нарушения 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

пациенти на съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5). От друга страна, вследствие на антагонизма на ангиотензин II-рецепторите (АТ1) от страна на олмесартан

медоксомила в олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, може да се появи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет.

При рискови пациенти се препоръчва адекватно контролиране на серумния калий. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта и други лекарствени продукти, които може да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин), трябва да се прилагат предпазливо заедно с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

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

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

Известно е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия. При едематозни пациенти в горещо време може да се развие дилуционна хипонатриемия.

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен, повишават 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.

#### Литий

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



### Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло, вероятно причинена от локална реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Тези симптоми се проявяват няколко месеца до години след започване на лечението. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако пациент развие тези симптоми по време на лечение с олмесартан и при отсъствие на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва незабавно да бъде прекратено и не трябва да се възобновява. Ако диарията не се подобри през седмицата след прекратяване на лечението, трябва да се обмисли консултация с друг специалист (напр. гастроентеролог).

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

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало с намалена зрителна острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение включва възможно най-бързо прекратяване приема на лекарството. Ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано, може да се наложи спешно медикаментозно или оперативно лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамид или пеницилин.

### 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).

### Етнически различия

Както и при останалите антагонисти на ангиотензин II, понижаващият артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил, е до известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания нискоренинов 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 се счита за съществена, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с



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 или исхемична мозъчно-съдова болест винаги е възможно да се наблюдава рязко понижаване на артериалното налягане, което да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

При употреба на тиазиди са били получени съобщения за изостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

#### Коолсарт съдържа лактоза

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 в други форми на взаимодействие**

#### ***Потенциални взаимодействия, свързани с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид***

#### Едновременната употреба не се препоръчва

##### *Литий*

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и по-рядко с ангиотензин II-рецепторни антагонисти е докладвано за обратимо повишаване на концентрациите и токсичността на литий в серума. Освен това тиазидите понижават бъбречния клирънс на лития и впоследствие водят до повишен риск от поява на литиева токсичност. Поради това употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид и литий не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако употребата на тази комбинация е доказано необходима се препоръчва внимателно мониториране на серумното ниво на литий.

#### Едновременната употреба изисква повишено внимание

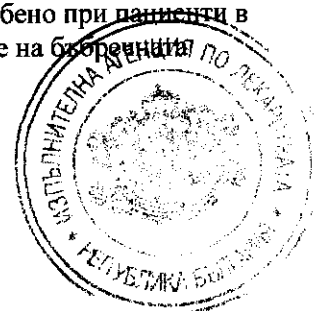
##### *Баклофен*

Може да се появи потенциране на антихипертензивния ефект.

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

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да понижат 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 инхибиращи циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително до остра бъбречна недостатъчност, които обикновено са обратими. Следователно комбинацията трябва да се прилага предпазливо, особено при пациенти в старческа възраст. Преди започване на терапията се препоръчва мониториране на бъбречната функция и адекватна хидратация на пациента.

#### Едновременната употреба трябва да се има предвид:



#### *Амифостин*

Може да се прояви потенциране на антихипертензивния ефект.

#### *Други антихипертензивни средства*

Понижаващият артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да бъде повишен от съпътстващото приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

Може да се наблюдава потенциране на ортостатична хипотония.

### ***Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил***

#### **Едновременната 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 (вижте точки 4.3, 4.4 и 5.1).

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

Като се има предвид опита от употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които е възможно да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори), може да се стигне до повишаване на нивото на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако в комбинация с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, се предприше лекарствен продукт, повлияващ нивата на калий, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

##### *Колесевелам, секвестант на жлъчните киселини*

Едновременното приложение на колесевелам хидрохлорид, лекарство, което свързва жлъчните киселини, намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан, и намалява елиминационния полуживот ( $t_{1/2}$ ). Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта от лекарствено взаимодействие. Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вижте точка 5.2).

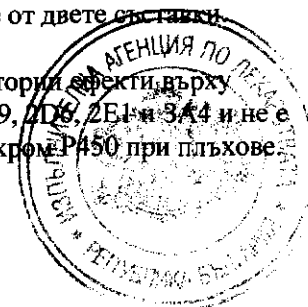
#### **Допълнителна информация**

След лечение с антицид (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.

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

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





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

### ***Потенциални взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид***

#### **Едновременната употреба не се препоръчва**

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

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

#### **Едновременната употреба изисква 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 калций-съдържащата добавка.

##### *Холестирамин и коlestиполови смоли*

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

##### *Дигиталисови гликозиди*

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

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

Когато олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се прилага заедно с лекарствени продукти, повлияващи се от промени в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици), както и с лекарствени продукти, водещи до *torsade de pointes* (камерна тахикардия) (включващи някои антиаритмици), се препоръчва периодичен контрол на серумния калий и ЕКГ:

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

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

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

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

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

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

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

##### *Метформин*



Метформинът трябва да се използва предпазливо, поради риск от лактатна ацидоза, провокирана от вероятна функционална бъбречна недостатъчност, дължаща се на хидрохлоротиазид.

#### *Бета-блокери и диазоксид*

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да се усилва 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)*

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, увеличава риска от тетрациклин-индуцираното повишаване на уреята. Това взаимодействие вероятно е неприложимо за доксициклин.

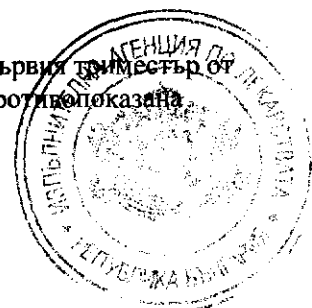
## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### **Бременност**

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

#### *Олмесартан медоксомил*

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

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

При експозиция с ангиотензин II рецепторни антагонисти след втория триместър на бременността се препоръчва провеждането на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа. Бебетата, 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 от употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност и особено през първия триместър е ограничен. Проучванията при животни са недостатъчни.

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

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

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

#### Кърмене

##### *Олмесартан медоксомил*

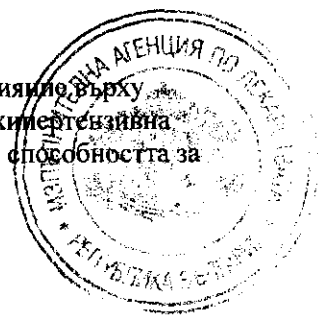
Тъй като липсва информация за употреба на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на кърмене, тази фиксирана лекарствена комбинация не се препоръчва за употреба, като за предпочитане е използване на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени бебета.

##### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако тази фиксирана лекарствена комбинация се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниските.

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

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, може да се появят замаяност или отпадналост, което може да наруши способността за реагиране.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Хидрохлоротиазид може да причини или засили обемния дефицит, което може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания, включващи 1 155 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 до 21 месеца, общата честота на нежеланите реакции за комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е била сходна с тази при плацебо.

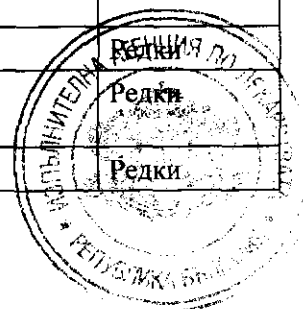
Спирането на лечението, поради нежелани реакции, също е сходно по честота за комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20/12,5 mg или 20/25 mg (2%) и плацебо (3%). Общата честотата на нежеланите реакции за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид спрямо плацебо, изглежда че не зависи от възрастта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

В допълнение, безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид като висока комбинирана доза, е проучена в клинични изпитвания при 3 709 пациенти, получавали олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид в дози 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

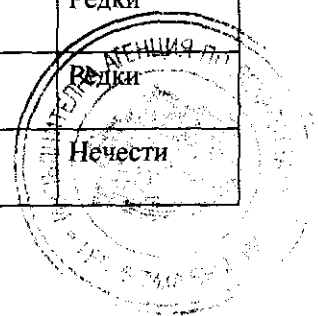
Нежеланите реакции от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид от клинични проучвания, проучвания за безопасност, след получаване на разрешение за употреба, и спонтанни съобщения, са обобщени в таблицата по-долу, както и нежеланите реакции от отделните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, базирани на познатия профил на безопасност на веществата.

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

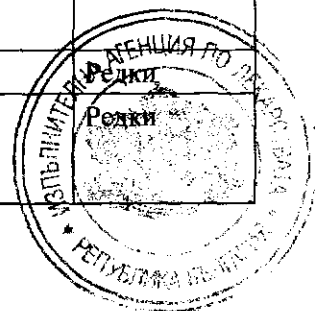
Системно-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан медоксомил/ Хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Сиалоаденит			Редки
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			Редки
	Потискане функцията на костния мозък			Редки
	Хемолитична анемия			Редки



	Левкопения			Редки
	Неутропения/ агранулоцитоза			Редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		Нечести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия			Нечести
	Глюкозурия			Чести
	Хиперкалциемия			Чести
	Хиперхолестеролемия	Нечести		Много чести
	Хипергликемия			Чести
	Хиперкалиемия		Редки	
	Хипертриглицеридемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хиперурикемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хиперхлоремия			Чести
	Хипохлоремична алкалоза			Много редки
	Хипокалиемия			Чести
	Хипомагнезиемия			Чести
	Хипонатриемия			Чести
	Хиперамилаземия			Чести
Психични нарушения	Апатия			Редки
	Депресия			Редки
	Безпокойство			Редки
	Нарушения на съня			Редки
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			Чести
	Конвулсии			Редки
	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)	Редки		
	Замаяност/примаяване	Чести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Редки
	Загуба на апетит			Нечести
	Парестезия			Редки
	Постурална замаяност	Нечести		
	Сомнолентност	Нечести		
	Синкоп	Нечести		
Нарушения на очите	Понижено сълзоотделяне			Редки
	Временно замъгляване на зрението			Редки
	Влошаване на съществуваща миопия			Нечести



	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив			С неизвестна честота
	Ксантопсия			Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	Нечести	Редки
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	
	Сърдечни аритмии			Редки
	Палпитации	Нечести		
Съдови нарушения	Емболия			Редки
	Хипотония	Нечести	Редки	
	Некротизиращ ангийт (васкулит, кожен васкулит)			Редки
	Оргостатична хипотония	Нечести		Нечести
	Тромбоза			Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	
	Диспнея			Редки
	Интерстициална пневмония			Редки
	Фарингит		Чести	
	Белодробен оток			Редки
	Респираторен дистрес			Нечести
	Ринит		Чести	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Нечести	Чести	Чести
	Констипация			Чести
	Диария	Нечести	Чести	Чести
	Диспепсия	Нечести	Чести	
	Стомашно дразнене			Чести
	Гастроентерит		Чести	
	Метеоризъм			Чести
	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Редки
	Паралитичен илеус			Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	Чести
	Шпру-подобна ентеропатия (виж точка 4.4)			Много редки
	Хепатобилиарни нарушения	Остър холецистит		
Жълтеница (интрахепатална холестатична)				Редки



	жълтеница)			
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		Нечести	
	Анафилактични кожни реакции			Редки
	Ангионевротичен оток	Редки	Редки	
	Кожни реакции, подобни на лупус еритематодес			Редки
	Екзема	Нечести		
	Еритема			Нечести
	Екзантема		Нечести	
	Реакции на фоточувствителност			Нечести
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес			Редки
	Токсична епидермална некролиза			Редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести		
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	
	Мускулни спазми	Нечести	Редки	
	Мускулна слабост			Редки
	Миалгия	Нечести	Нечести	
	Болка в крайниците	Нечести		
	Пареза			Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Редки	
	Хематурия	Нечести	Чести	
	Интерстициален нефрит			Редки
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Бъбречна дисфункция			Редки
	Инфекция на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести		Нечести
Общи нарушения и	Астения	Чести	Нечести	



ефекти на мястото на приложение	Болка в гърдите	Чести	Чести	
	Оток на лицето		Нечести	
	Умора	Чести	Чести	
	Треска			Редки
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Неразположение	Редки	Нечести	
	Болка		Чести	
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Слабост	Нечести		
Изследвания	Повишени нива на аланин аминотрансфераза	Нечести		
	Повишени нива на аспарат аминотрансфераза	Нечести		
	Повишени нива на калций в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	Чести
	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Повишени нива на глюкоза в кръвта	Нечести		
	Понижаване на хематокрита	Редки		
	Понижени нива на хемоглобин	Редки		
	Повишени нива на липидите в кръвта	Нечести		
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта	Нечести	Чести	Чести
	Повишени нива на урейния азот в кръвта	Редки		
	Повишени нива на пикочната киселина в кръвта	Редки		
	Повишени нива на гама-глутамил трансфераза	Нечести		
	Повишени нива на		Чести	





	чернодробните ензими			
--	----------------------	--	--	--

\* 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.

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).

За случаи на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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.: +35 928903417

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

#### **4.9 Предозиране**

Липсва специфична информация за ефектите или лечението на предозиране с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето, изминало от поглъщането и тежестта на симптомите. Предполагаемите мерки включват провокиране на емезис и/или стомашна промивка. В лечението при предозиране може да е полезна употребата на активен въглен. Трябва често да се контролират серумните електролити и креатинина. При поява на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и да се проведе бързо обемна и солева заместителна терапия.

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

Липсва информация дали олмесартан или хидрохлоротиазид се диализират.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09D

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти



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

Прилагането на дозата олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид веднъж дневно осигурява ефективно и постепенно понижение на артериалното налягане в продължение на интервал от 24 часа.

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 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 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 повишение на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижение на концентрацията на алдостерон в плазмата.

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозо-зависима, дълго продължаваща редукция на артериалното налягане. Не са получени доказателства за хипотония след първа доза, тахифилаксия по време на дългосрочна терапия или ребаунд хипертония след спиране на терапията.

Прилагането 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 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 понижаващ артериалното налягане ефект се наблюдава още на 2-рата седмица от лечението.

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

В проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, нормоалбуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на средния проследяващ период от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на АСЕ инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARBs).

За първичната крайна точка проучването показва значително намаляване на времето за начало на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това понижаване на риска вече не е статистически значимо, като 8,2 % (178 от 2 160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8 % (210 от 2 139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

По отношение на вторичните крайни точки, сърдечно-съдови инциденти възникват при 105 пациента (4,3 %) при олмесартан и при 94 пациента (4,2 %) при плацебо. Честотата на сърдечно-съдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти



(0,7 %) спрямо 3 пациенти (0,1 %) въпреки сходните нива на нефатален инсулт (14 пациенти (0,6 %) спрямо 8 пациенти (0,4 %)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8 %) спрямо 26 пациенти (1,2 %)) и смъртност, различна от сърдечно-съдова, (11 пациенти (0,5 %) спрямо 12 пациенти (0,5 %)). Общата смъртност при олмесартан е числено повишена (26 пациенти (1,2 %) спрямо 15 пациенти (0,7 %)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването, Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминално бъбречно заболяване при диабетна нефропатия), изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип 2 с изявена нефропатия. По време на средния педиод на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и ACE инхибитори.

Първичната комбинирана крайна точка (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминално бъбречно заболяване, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,4 %) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 до 1,24);  $p = 0,791$ ). Комбинираната вторична сърдечно-съдова крайна точка се наблюдава при 40 пациенти лекувани с олмесартан (14,2 %) и при 53 пациенти лекувани с плацебо (18,7). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна точка включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5 %) пациенти, приемали олмесартан спрямо 3 (1,1 %), приемали плацебо, обща смъртност, съответно 19 (6,7 %) спрямо 20 (7,0 %), нефатален инсулт 8 (2,8 %) спрямо 11 (3,9 %) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1 %) спрямо 7 (2,5 %).

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на електролитна реабсорбция, директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и увеличава секрецията на алдостерон, с последващо усилване загубата на калий и бикарбонати в урината, и понижение 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 пиковият 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 болестност.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид води до адитивно понижаване на артериалното налягане, което принципно се усилва с дозата на всяка от съставките. В обобщени плацебо-контролирани клинични проучвания приложението на комбинациите 20/12,5 mg и 20/25 mg олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, е довело до средно понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 12/7 mmHg и съответно 16/9 mmHg. Възрастта и пола не са имали клинично значимо влияние 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 понижаване на систолното/диастолното артериално налягане със 7/5 mmHg и съответно 12/7 mmHg, измерено при амбулаторно мониториране на АН спрямо изходната монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнително средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане при сравнение



с изходните стойности, измерени с конвенционални методи, е било 11/10 mmHg и съответно 16/11 mmHg.

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

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

#### Друга информация

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството 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 мозъчно-съдова 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 плацебо-групата, 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 кожен рак

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

#### 5.2 Фармакокинетични свойства



## Абсорбция и разпределение

### *Олмесартан медоксомил*

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

Средната пикова 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 междуполови различия във фармакокинетиката на олмесартан.

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

### *Хидрохлоротиазид*

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

## Биотрансформация и елиминиране

### *Олмесартан медоксомил*

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

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

### *Хидрохлоротиазид*



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

#### Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид

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

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *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 (виж точка 4.2).

Ограничени данни показват, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се понижава както при здрави, така и при пациенти в старческа възраст с хипертония, при сравнение 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 леко, умерено тежко и тежко увредена бъбречна функция в сравнение със здрави контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

##### *Чернодробно увреждане*

След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-рия 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  $C_{max}$  на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробното увреждане няма съществено влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

#### **Лекарствени взаимодействия**

##### *Колесевелам, секвестант на жлъчната киселина*

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до 28 % намаляване на  $C_{max}$  и 39 % на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4 % и 15 % намаляване на  $C_{max}$  и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с около 50-52 % независимо дали е приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вижте точка 4.5).

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



Токсичният потенциал на комбинацията от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е оценена в проучвания за токсичност при перорално многократно приложение в продължение на до 6 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 медоксонил/хидрохлоротиазид води до функционални бъбречни промени (повишение на серумната урея и креатинин). Високите дозировки причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна на бъбречната хемодинамика (понижена бъбречна перфузия вследствие на хипотонията с тубулна хипоксия и тубулно клетъчна дегенерация). В допълнение олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид води до намаление на показателите на еритроцитите (брой еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване на теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти са наблюдавани и при други АТ<sub>1</sub> рецепторни антагонисти и АСЕ инхибитори и изглежда се дължат на фармакологичното действие на високи дози олмесартан медоксомил; вероятно нямат значение при хора в терапевтични дози.

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро на таблетката*

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Частично заместена хидроксипропил целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на таблетката*

Хипромелоза  
Титанов диоксид  
Макрогол/пропиленгликол  
Жълт железен оксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**



4 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30 °С.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Коолсарт 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки се предлага в Al/Al или PVC/PVDC/Al блистери от по 28 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД  
бул. „Г. М. Димитров“ № 1, гр. София 1172, България  
тел.: + 359 2 962 54 54  
факс: + 359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com

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

Регистрационен №: 20150414

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

Дата на първо разрешаване: 08 декември 2015 г.  
Дата на последно подновяване: 06 ноември 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01/2022

