

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20150717

Разрешение №

11-31802 08-12-2015

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТКоолсарт 40 mg/25 mg филмирани таблетки
Coolsart 40 mg/25 mg film-coated tablets**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).*Помощни вещества с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 278,200 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Коолсарт 40 mg/25 mg са жълти, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с релефен надпис „L348” от едната страна и гладки 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 фиксирана дозова комбинация олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg.

4.2. Дозировка и начин на приложениеДозировка**Възрастни**

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg може да се използва при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от фиксирана дозова комбинация олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg.

Препоръчителната доза олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е 1 таблетка дневно.

Трябва да се приема по едно и също време на денонощието с достатъчно количество течност (напр. вода). Таблетката следва да се приема цяла, да не се сдъвква. Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да се приема със или без храна.

Специални популации**Пациенти в старческа възраст (> 65 години)**

При пациенти в старческа възраст се препоръчва същата дозировка на комбинацията, както при възрастни. Необходимо е внимателно мониториране на артериалното налягане.

Бъбречно увреждане

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).



Минималната доза олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, поради ограничения опит с по-високи дозировки при тази група пациенти, като се препоръчват периодични контролни прегледи. Поради това употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказана във всички стадии на бъбречно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

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 диуретик 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

Не се препоръчва употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

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

Олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид може да се приема със или без храна.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други сулфонамидни производни (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт, произведен на сулфонамидите).
- Бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефрактерна на лечение хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.
- 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 Коолсарт с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).”

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, чийто 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) препоръчителната дозировка е 20 mg веднъж дневно. 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. При пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане максималната доза за олмесартан медоксомил е 20 mg.

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 хипогликемизиращи средства (вж. точка 4.5). В хода на тиазидна терапия може да се изяви латентен диабет.

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

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

Електролитен дисбаланс

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

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



Предупредителни признаци за водно-електролитно 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 прием на електролити и пациенти на съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКГХ (вж. точка 4.5). От друга страна, вследствие на антагонизма на ангиотензин II-рецепторите (AT1) от страна на олмесартан медоксомил в олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да се появи хиперкалиемия, особено при наличието 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 с урината и да са причина за интермитентно и лекостепенно повишение на серумния калций в отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Проявата на хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреонизъм. 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 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.

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).

Етнически различия

Както и при останалите антагонисти на ангиотензин II, понижаваният артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил е до известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания 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. Терапията с антагонисти на ангиотензин II не се счита за съществена, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с



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 мозъчносъдова 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.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-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/хидрохлоротиазид

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и по-рядко с ангиотензин II-рецепторни антагонисти е докладвано за обратимо повишаване на концентрациите 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.

Съпътстващата употреба изисква повишено внимание

Баклофен

Може да се появи потенциране на антихипертензивните ефекти.

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 лица 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 да 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.

Съпътстващата 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

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий

Като се има предвид опитът 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, ACE инхибитори), може да се стигне до повишаване на нивото на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако в комбинация с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се предпише лекарствен продукт, повлияващ нивата на калий, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Допълнителна информация

След лечение с антиацид (алуминиев магнезиев хидроксид) е наблюдавана умерена редуция на бионаличността на олмесартан.

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

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

В *in vitro* проучвания, олмесартан 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 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

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на калий

Понижаващият калия 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.

Комбинации, изискващи повишено внимание

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций вследствие екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки се препоръчва мониториране на нива на калций и адаптиране на дозата на калций-съдържащата добавка.



Холестирамин и колестиполови смоли

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

Дигиталисови гликозиди

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

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

Когато 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, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол);
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин за i.v. приложение, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин за интравенозно приложение).

Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)

Ефектът на недеполяризиращите 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 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)

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

Амантадин

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

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

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



Салицилати

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

Метилдопа

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

Циклоспорин

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

Тетрациклини

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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).

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 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 антагонисти на ангиотензин II 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 на 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 антагонисти на ангиотензин II, 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 антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозицията на антагонисти на ангиотензин II през втори и трети триместър води до фетотоксични прояви при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.2).

При експозиция с антагонисти на ангиотензин II след втория триместър на бременността се препоръчва провеждането на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа. Бедете, **България**



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 фармакологичният 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 за гестационен едем, гестационна прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятни ефекти върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не бива 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 използването 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

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Фиксирана дозова комбинация

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

Допълнително, нежеланите събития, докладвани за фиксираните дозови комбинации олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20/12,5 mg и 20/25 mg, може да са потенциални нежелани реакции и при олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40/12,5 mg и 40/25 mg.

Нежеланите реакции с потенциално клинично значение са описани в системно-органични главолове и са разпределени в групи по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит, също са описани. За всички нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара, е невъзможно да бъде определена



честота, поради което те са споменати в графата „С неизвестна честота“ (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)
Нарушения на метаболизма и храненето				
	Хиперурикемия Хипертриглицеридемия Хиперхолестеролемия			
Нарушения на нервната система				
Замаяност Главоболие	Синкоп Ортостатична хипотония Сомнолентност			Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)
Сърдечни нарушения				
	Палпитации			
Съдови нарушения				
	Хипотония Ортостатична хипотония			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
	Кашлица			
Стомашно-чревни нарушения				
	Диария Гадене Повръщане Коремна болка			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив Екзема			Алергични състояния (като ангио-невротичен оток и уртикария)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
	Миалгия Мускулни спазми Болки в гърба Артралгия Болка в крайниците			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				



	Хематурия			Остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Отпадналост	Слабост			Астенично състояние (като общо неразположение)
Астения				
Периферен оток				
Болка в гърдите				
Изследвания				
	Понижени нива на калий в кръвта	Леко повишени нива на пикочната киселина		Отклонения във функционалните изследвания на бъбреците
	Повишени нива на калий в кръвта			
	Повишени нива на калций в кръвта	Леко повишени нива на уреиния азот в кръвта		
	Повишени нива на кръвната урея	Леко понижени нива на средния хемоглобин и хематокрит		
	Повишени нива на липидите в кръвта			
	Повишени нива на кръвната захар			
	Повишени нива на гама-глутамил трансфераза			
	Повишени нива на аланин аминотрансфераза			
	Повишени нива на аспартат аминотрансфераза			
Нарушения на ухото и лабиринта				
	Вертиго			

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, които са съобщавани за която и да е от отделните съставки, може да са потенциални нежелани реакции на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, дори ако не са наблюдавани в постмаркетинговия период и клиничните проучвания с продукта.

Олмесартан медоксомил

Допълнителните нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания с монотерапия с олмесартан медоксомил при хипертония, са изброени по телесни системи и са класифицирани по честота:

Изброени са и нежеланите реакции, съобщавани в периода след пускането на пазара. За всички нежелани реакции, съобщени само в постмаркетинговия период, е невъзможно да се определи



честотата, поради което те са споменати в графата "С неизвестна честота" (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)
Нарушения на кръвта и лимфната система				
				Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето				
Повишени нива на креатинфосфокиназа		Хиперкалиемия		
Сърдечни нарушения				
	Ангина пекторис			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Бронхит Фарингит Ринит				
Стомашно-чревни нарушения				
Гастроентерит				
Нарушения на кожата и подкожните тъкани				
				Пруритус Екзантем Алергичен дерматит Оток на лицето
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Артрит Скелетна болка				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Инфекция на пикочните пътища				Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Грипоподобни симптоми Болка				Летаргия
Изследвания				
				Повишени нива на чернодробните ензими

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани като временно свързани с приема на ангиотензин II-рецепторни блокери. Въпреки това причинно-следствена връзка не е установена.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид може да доведе или да влоши хиповолемията, последвана от електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).



Допълнителните нежелани лекарствени реакции, докладвани с монотерапия с хидрохлоротиазид включват:

Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000)	Много редки ($< 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)
Инфекции и инфестации				
		Сиалоаденит		
Нарушения на кръта и лимфната система				
		Левкопения Неутропения/агранулоцитоза Тромбоцитопения Апластична анемия Хемолитична анемия Миелосупресия		
Нарушения на метаболизма и храненето				
Хипергликемия Глюкозурия Електролитен дисбаланс (вкл. хипонатриемия, хипохлоремия, хипокалиемия и хиперкалциемия)	Анорексия			
Психични нарушения				
	Безпокойство Депресия Нарушения на съня Апатия			
Нарушения на нервната система				
Световъртеж Състояния на обърканост	Загуба на апетит	Парестезия Конвулсии		
Нарушения на очите				
		Ксантопсия Преходно замъглено виждане Понижено слъзоотделяне		
Нарушения на ухото и лабиринта				
Вертиго				
Сърдечни нарушения				
		Сърдечна аритмия		
Съдови нарушения				
		Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит) Тромбоза Емболия		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				



		Диспнея (вкл. интерстициална пневмония и белодробен оток)		
Стомашно-чревни нарушения				
Стомашно дразнене		Панкреатит	Паралитичен илеус	
Констипация и метеоризъм				
Хепатобилиарни нарушения				
		Жълтеница (интрахепатална холестаза)		
		Остър холецистит		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани				
	Реакции на фоточувствителност	Кожни реакции, подобни на кожен лупус еритематодес Реактивирание на кожен лупус еритематодес Анафилактични реакции Токсична епидермална некролиза		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
		Мускулна слабост Пареза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Бъбречна дисфункция Интерстициален нефрит		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
		Еректилна дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
		Треска		

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 национална система за съобщаване, на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София, България
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Липсва специфична информация за ефектите или лечението на предозиране с одмесартаб медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето, изминало от началото и от тежестта на симптомите. Предполагемите мерки включват провокиране на еметасис 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 предозирание 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 предозирание 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: Антагонисти на ангиотензин II и диуретици, АТС код: C09DA08

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е комбинация от ангиотензин II-рецепторен антагонист 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 за интервал по-дълъг от 24 часа.

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

При развита хипертония, олмесартан медоксомил води до дозозависима, дълго продължаваща редукция на артериалното налягане. Не са получени доказателства за хипотония след първа доза, тахифилаксия по време на дългосрочна терапия или rebound 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-ата 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.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на



електролитна реабсорбция, директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазменния обем, повишава плазмената ренинова активност и увеличава секрецията на алдостерон, с последващо усилване на загубата на калий и бикарбонати с урината и понижаване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, поради което съпътстващото приложение на ангиотензин II-рецепторни антагонисти има тенденция да компенсира загубата на калий, дължаща се на тиазидните диуретици. С хидрохлоротиазид диурезата започва около 2 часа след приложението, а 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.

Резултати от клинични проучвания

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 mm Hg и съответно 16/9 mm Hg.

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 24-часовото систолно/диастолно артериално налягане със 7/5 mm Hg и съответно 12/7 mm Hg, измерено с амбулаторно мониториране на АН спрямо изходната монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнително средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане при сравнение с изходните стойности, измерени с конвенционални методи, е било 11/10 mm Hg и съответно 16/11 mm Hg.

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

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

В двойносляпо проучване за есенциална хипертония е оценена ефективността на олмесартан/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg спрямо монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, като първична крайна точка е било понижаването на средното диастолно артериално налягане в седнало положение спрямо изходните стойности. Сistolното/диастолното артериално налягане се е понижавало с 31,9/18,9 mm Hg в групата с комбинирана терапия спрямо 26,5/15,8 mm Hg в групата с монотерапия ($p < 0,0001$) на 8-ата седмица от лечението.

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

Второ двойносляпо, 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 монотерапия с олмесартан 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 8 седмици.



Четвъртата група е била 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 артериално налягане с 5,2/3,4 mm Hg ($p < 0,0001$) и съответно със 7,4/5,3 mm Hg ($p < 0,0001$), спрямо 40 mg олмесартан.

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

Друго двойносляпо рандомизирано клинично проучване е сравнило ефикасността на комбинираното лечение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg при пациенти с неадекватно контролирано артериално налягане след 8-седмично лечение с олмесартан медоксомил 40 mg.

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

Все пак клиничното значение и статистически значимите различия в полза на олмесартан/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg в сравнение с олмесартан/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 на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

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

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

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

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.



инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокатор 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 представящите 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 пролекарство. 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).

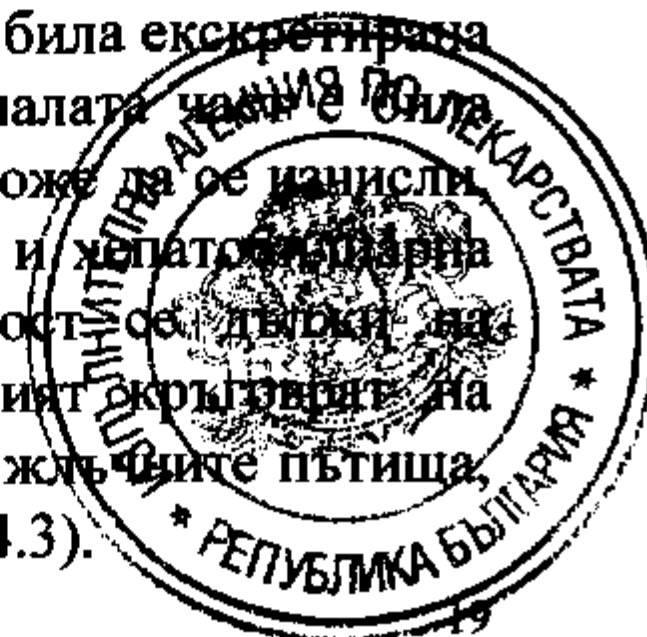
Хидрохлоротиазид

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.

Метаболизъм и елиминиране

Олмесартан медоксомил

Тоталният плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 l/h). След перорално приложение на еднократна доза маркиран с ^{14}C олмесартан медоксомил, 10-16% от приложената радиоактивност 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 очиства 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 кръвообращение 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 h. Бъбречният клирънс е около 250-300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на хидрохлоротиазид е 10-15 часа.

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид

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

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Пациенти в старческа възраст

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

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.

Увредена бъбречна функция

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.

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-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.

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 АТ1 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 клиничнозначима 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

- Опадрай жълт - 03F82788 (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 40 mg/ 25 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 за продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2015

