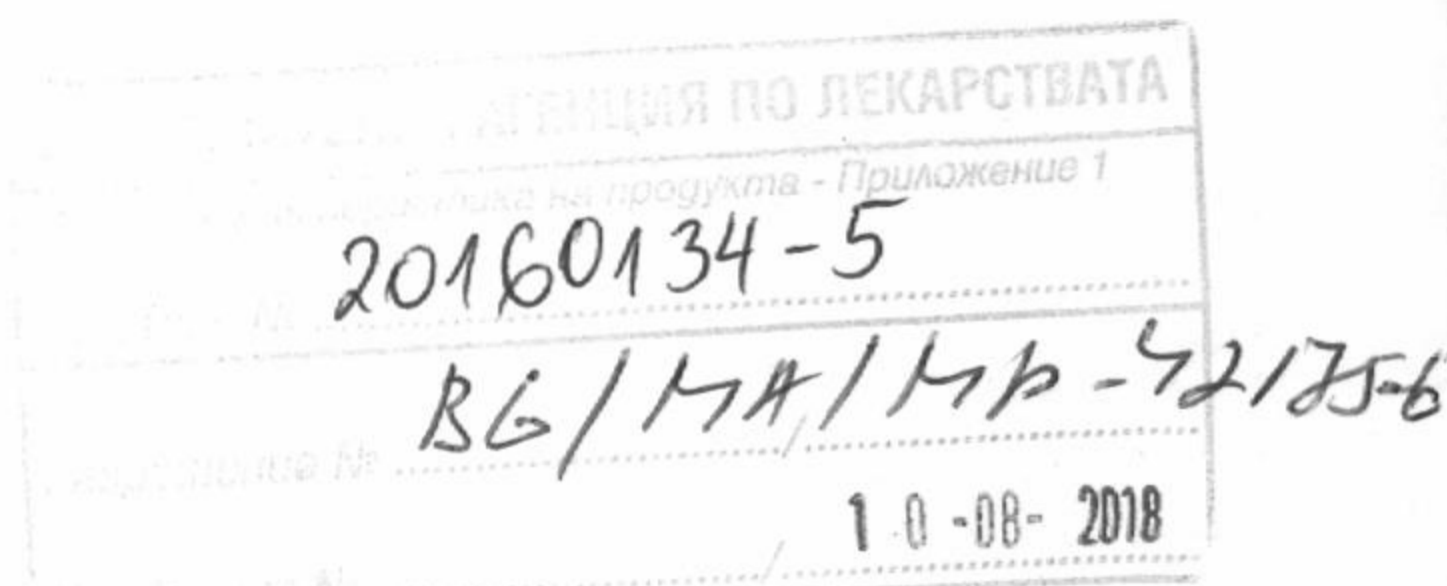


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/25 mg филмирани таблетки
Olmesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 40 mg/12,5 mg film-coated tablets
Olmesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 40 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg (
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoximil) и 12,5 mg Хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).
Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 248,500 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate).

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/25 mg
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил и 25 mg Хидрохлоротиазид.
Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 236,000 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg
Червеникаво-жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „К“ от едната страна и „53“ от другата страна. С размер 15,2 mm x 7,2 mm.

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/25 mg
Розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „К“ от едната страна и „54“ от другата страна. С размер 15,2 mm x 7,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са фиксирани дозови комбинации, които са показани при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от олмесартан медоксомил 40 mg монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Възрастни

Препоръчаната доза Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg или 40 mg/25 mg е 1 таблетка дневно.

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

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg фиксирана дозова комбинация.

За удобство пациентите, които получават олмесартан медоксомил и Хидрохлоротиазид под формата на отделни таблетки може да преминат към лечение с Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg таблетки, съдържащи същите компонентни дози.

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg може да се приема със или без храна.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години или повече)

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

Необходимо е внимателно мониториране на артериалното налягане.

Бъбречно увреждане

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

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

Поради това употребата на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е противопоказана във всички стадии на бъбречно увреждане (виж точки 4.3, 4.4, 5.2).

Чернодробно увреждане

Олмесартан медоксомил и Хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg трябва да се използва предпазливо при пациенти с леко чернодробно увреждане (виж точки 4.4, 5.2). 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 умерено тежко чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с тежко чернодробно увреждане няма опит от употребата на олмесартан медоксомил. Следователно олмесартан медоксомил и Хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg не трябва да се използва при пациенти с умерено и тежко



чернодробно увреждане (виж точки 4.3, 5.2), както и при холестаза и билиарна обструкция (виж точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Бъбречно увреждане (виж точки 4.4 и 5.2).

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

Умерено тежко и тежко чернодробно увреждане, холестаза и нарушения, протичащи с билиарна обструкция (виж точка 5.2).

Втори и трети триместър на бременността (виж точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 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 с хипонатриемия вследствие на мощна диуретична терапия, ограничения на солта, диария или повръщане, може да се появи симптоматична хипотония, предимно след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Олмесартан/Хидрохлоротиазид Ауробиндо.

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, които повлияват тази система е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или, в редки случаи, с остра бъбречна недостатъчност.

Реновазална хипертония



Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min)..

Все пак при такива пациенти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg трябва да се прилага предпазливо и се препоръчва периодичен мониторинг на нивата на серумния калий, креатинин и пикочната киселина. Свързаната с тиазидни диуретици азотемия може да се появи при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако се установи прогресиращо бъбречно увреждане е необходима внимателна преоценка на терапията, като се вземе предвид спиране на лечението с диуретици.

Следователно олмесартан медоксомил и Хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е противопоказан във всички стадии на бъбречно увреждане (виж точка 4.3).

Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил и Хидрохлоротиазид при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

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

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

Ако терапия с двойно блокиране на РААС е абсолютно наложителна, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно наблюдение на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Чернодробно увреждане

Няма опит от употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Освен това, незначителни промени във водния и електролитния баланс по време на лечение с тиазиди, може да ускори развитието на чернодробна кома при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване.

Поради това трябва да се внимава при пациенти с леко чернодробно увреждане (виж точка 4.2). Употребата на олмесартан медоксомил и Хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказана (виж точки 4.2 и 5.3).

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 алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на олмесартан медоксомил и 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 (виж 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 воден или електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци за воден или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане (виж 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 (виж точка 4.5).

От друга страна, вследствие на антагонизма на ангиотензин-II рецепторите (AT₁) от страна на олмесартан медоксомил, компонент на олмесартан медоксомил и 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 и Хидрохлоротиазид (виж 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 намалят екскрецията на калций с урината и да са причина за интермитентно и леко повишение на серумния калций в отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Проявата на хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди провеждане на изследване на функцията на паратиреоидните жлези трябва да се спре употребата на тиазидни диуретици. Известно е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

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

Литий

Както и при други лекарствени продукти, съдържащи ангиотензин II рецепторни антагонисти и тиазиден диуретик в комбинация, едновременно приложение на олмесартан медоксомил/Хидрохлоротиазид и литий не се препоръчва (виж точка 4.5).

Глутен –подобна (спру) ентеропатия:

В много редки случаи при пациенти, приемащи олмесартан е докладвана тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло няколко месеца до години след започване на приема на лекарството, вероятно причинена от локализирана отложена реакция на хиперчувствителност. Интестиналната биопсия на пациенти често демонстрира вилозна атрофия. Ако пациент развие тези симптоми по време на лечение с олмесартан и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва незабавно да бъде прекратено и да не бъде възобновявано. Ако диарията не се повлиява до една седмица след прекратяване на лечението, може да е необходима допълнителна консултация с друг (гастро-ентеролог) специалист.

Остра миопия и вторична глаукома със затворен ъгъл

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид, може да предизвика идиосинкратична реакция, резултираща в транзиторна миопия и остра глаукома със затворен ъгъл. Симптомите включват остро начало с намалена острота на зрението или окуларна болка и типично възникват от часове до седмици след началото на терапията. Нетретирана остра глаукома със затворен ъгъл може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение е прекратяване на хидрохлортиазида колко е възможно по-скоро. Може да се наложи незабавно лекарствено или хирургическо лечение в случай, че вътреочното налягане не се поддава на контрол. В случаите, когато симптомите изчезнат и ентеропатия е потвърдена чрез биопсия, лечението с олмесартан медоксомилл не трябва да се подновява. Рисковите фактори за развитието на остра глаукома със затворен ъгъл могат да включват история на сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Етнически различия

Както и при останалите лекарствени продукти, съдържащи на ангиотензин II рецепторни антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил и хидриохлоротиазид е до известна степен по-слаб при чернокожи пациента в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания ниско-ренинов статус сред чернокожите пациенти с хипертония.

Антидопинг тест

Съдържанието на хидрохлоротиазид в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при антидопинг тест.

Бременност



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

Други

При пациенти с генерализирана атеросклероза, при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест, винаги има риск прекомерното понижаване на кръвното налягане да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, с по-голяма вероятност при такива с анамнеза, може да се развият реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид.

При употребата на тиазиди са били получени съобщения за изостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазна недостатъчност 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 олмесартан медоксомил и 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. В допълнение, тиазидите понижават бъбречния клирънс на лития и като следствие може да доведат до повишен риск от поява на литиева токсичност. Поради това употребата на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид и литий не се препоръчва (виж 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 лекарствени продукти:

НСПВЛП (включително ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВЛП) 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 хора такива в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност, които обикновено са обратими. Поради това комбинацията трябва да се прилага предпазливо, особено при хора в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

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.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Потенциални взаимодействия свързани с олмесартан медоксомил

Едновременната употреба не се препоръчва

АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен:

Данните от клинични изпитвания са показали, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е асоциирана с по-висока честота на странични ефекти като хипотензия, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелната употреба на един лекарствен продукт, повлияващ РААС (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.1).

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий

Въз основа на опита с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които може да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване на серумния калий (виж точка 4.4). Ако лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий трябва да се прилагат в комбинация с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калий.

Секвестрант на жлъчната киселина колесевелам:



Едновременното приложение на секвестранта на жлъчна киселина колесевелам хидрохлорид намалява системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на олмесартан и намалява $t_{1/2}$. Прилагане на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта на лекарствено взаимодействие. Да се обмисли прилагане на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж т.5.2)

Допълнителна информация

След лечение с антиациди (магнезиев алуминиев хлорид) е наблюдавано умерено понижаване на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил не е имал значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин.

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил и правастатин не е имал клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на нито един от компонентите при здрави индивиди.

In vitro олмесартан не е имал 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 на плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, 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
Понижаващият калий ефект на хидрохлоротиазид (виж точка 4.4) може да бъде потенциран от едновременното приложение на други лекарствени продукти, чието приложение е свързано със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калий-уретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКГХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради това подобна едновременна 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 колестиполови смоли

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

Дигиталисови гликозиди

Индуцираната от тиазидните диуретици хипокалиемия или хипомагниемия може да благоприятства появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.



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

Препоръчва се периодичен контрол на серумния калий и ЕКГ когато олмесартан медиксомил и хидрохлоротиазид се прилага заедно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици), както и със следните *torsade de pointes* (камерна тахикардия)-индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), хипокалиемия е предразполагащ фактор за *torsade de pointes* (камерна тахикардия):

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

Недеполяриращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

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

Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)

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

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални продукти и инсулин)

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

Метформин

Метформин 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 лечение 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 ефекти 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, хидрохлортиазид може да усилва токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа

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

Циклоспорин

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

Тетрациклини

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като имат предвид ефектите на отделните съставки на този комбиниран продукт върху бременността, употребата на Олмесартан/Хидрохлортиазид Ауробиндо не се препоръчва през първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Употребата на Олмесартан/Хидрохлортиазид Ауробиндо е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил

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

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични; все пак малко повишаване на риска не може да бъде изключено. 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 за употреба 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 към 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). (Виж също точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

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

Бебета, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (виж също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

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

Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира 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 хипертония или преекламписия, 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.

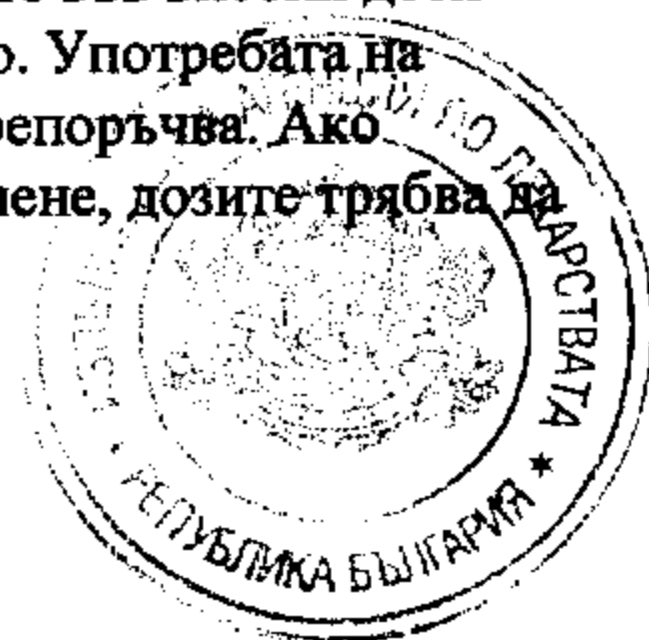
Кърмене

Олмесартан медоксомил

Тъй като липсва информация за употреба на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид по време на кърмене, Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 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 по време на кърмене на 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/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо по време на кърмене не се препоръчва. Ако Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 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/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяност и отпадналост могат да се появят при пациенти на антихипертензивна терапия, което може да повлияе способността за реагиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са главоболие (2,9%), замаяност (1,9%) и отпадналост (1,0%).

Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което може да доведе до електролитен дисбаланс (виж точка 4.4).

В клинични проучвания, включващи 1155 пациенти на лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в дози 20/12,5 mg или 20/25 mg и 466 пациенти, които са приемали плацебо за периоди от до 21 месеца, общата честота на нежеланите реакции за комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е била сходна с тази за плацебо. Прекратяването на лечението поради нежелани реакции също е било сходно по честота за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) и плацебо (3%). Честотата на нежеланите реакции за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид като цяло при сравнение с плацебо изглежда не зависи от възрастта (< 65 години спрямо ≥ 65 години), пола или расата, въпреки че честотата на замаяност е била леко повишена при пациенти на възраст > 75 години.

В допълнение безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg е изследвана в клинични проучвания при 3709 пациенти, които са получавали олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид от клинични проучвания, проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба и спонтанни съобщения са обобщени в следващата таблица, както и нежеланите реакции от отделните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, базирани на познатия профил на безопасност на тези вещества.

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).

MedDRA-база данни на системно-органен клас	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан/ Хидрохлоро тиазид	Олмесартан	НСТЗ
Инфекции и инфестации	Сиалоаденит			Редки
	Апластична анемия			Редки



Нарушения на кръвта и лимфната система	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
	Гликозурия			Чести
	Хиперкалциемия			Чести
	Хиперхолестеролемия	Нечести		Много чести
	Хипергликемия			Чести
	Хиперкалиемия		Редки	
	Хипертриглицеридемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хиперурикемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хипохлоремия			Чести
	Хипохлоремична алкалоза			Много редки
	Хипокалиемия			Чести
	Хипомагниемия			Чести
	Хипонатриемия			Чести
Хиперамилаземия			Чести	
Психични нарушения	Апатия			Редки



	Депресия			Редки
	Безпокойство			Редки
	Нарушения на съня			Редки
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			Чести
	Конвулсии			Редки
	Нарушения на съзнанието (като загуба на съзнание)	Редки		
	Замаяност/прималяване	Чести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Редки
	Загуба на апетит			Нечести
	Парестезия			Редки
	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Сомнолентност	Нечести		
Синкоп	Нечести			
Нарушения на очите	Намалено слъзоотделяне			Редки
	Преходно замъглено зрение			Редки
	Влошаване на съществуваща миопия			Нечести
	Остра миопия, остра глаукома със затворен ъгъл			Неизвестни
	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 ангиит (васкулит, кожен васкулит)			Редки
	Ортостатична хипотония	Нечести		Нечести
	Тромбоза			Редки



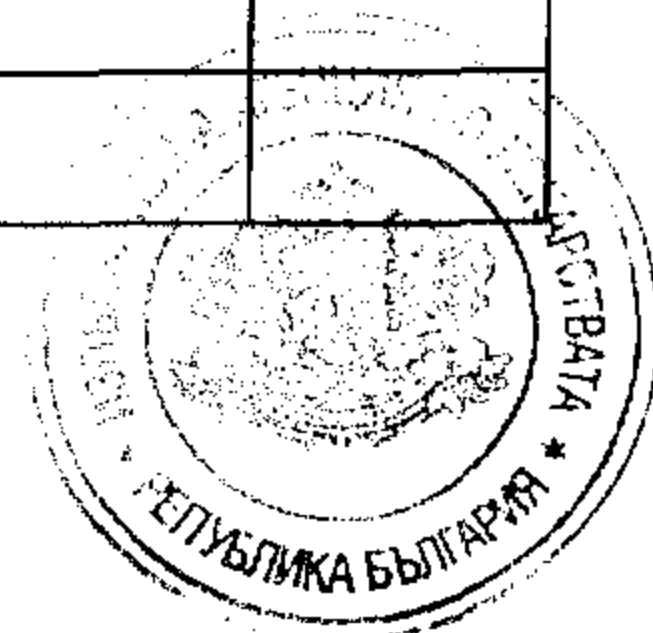
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	
	Диспнея			Редки
	Интерстициална пневмония			Редки
	Фарингит		Чести	
	Белодробен оток			Редки
	Респираторен дистрес			Нечести
	Ринит		Чести	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Нечести	Чести	Чести
	Констипация			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
	Глутен-подобна (спру) ентеропатия (виж т.4.4)		Много редки	
Хепатобилиарни нарушения	Остър холецистит			Редки
	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)			Редки
	Алергичен дерматит		Нечести	



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Анафилактични кожни реакции			Редки
	Ангионевротичен оток	Редки	Редки	
	Кожни реакции подобни на кожен 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 епидармална некролиза			Редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести		
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	
	Мускулни спазми	Нечести	Редки	
	Мускулна слабост			Редки
	Миалгия	Нечести	Нечести	
	Болка в крайниците	Нечести		
	Пареза			Редки
	Скелетна болка		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Редки	



	Хематурия	Нечести	Чести	
	Интерстициален нефрит			Редки
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Бъбречна дисфункция			Редки
	Инфекция на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести		Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Нечести	
	Болка в гърдите	Чести	Чести	
	Оток на лицето		Нечести	
	Умора	Чести	Чести	
	Треска			Редки
	Грипо-подобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Общо неразположение	Редки	Нечести	
	Болка		Чести	
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Отпадналост	Нечести		
Изследвания	Повишени нива на аланин аминотрансфераза	Нечести		
	Повишени нива на аспартат аминотрансфераза	Нечести		
	Повишени нива на калций в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	Чести
	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Повишени нива на кръвната захар	Нечести		
	Понижени нива на хематокрит в кръвта	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 урейнния азот в кръвта	Редки		
	Повишени нива на пикочната киселина в кръвта	Редки		
	Повишени нива на гама-глутамил трансферазата	Нечести		
	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: 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 на предозиране може да е полезна употребата на активен въглен. Трябва често да се контролират серумните електролити и креатинина. При поява на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и да се проведе бързо обемна и солева заместителна терапия.

Очаква се най-вероятните прояви на предозиране с олмесартан медоксомил да са хипотония и тахикардия; може да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид обикновено се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, като следствие на силно повишената диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. 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.



Няма налични данни дали олмесартан или хидрохлоротиазид се очистват с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин II и диуретици, АТС код: C09DA08

Механизъм на действие/ Фармакодинамични ефекти

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.

Прилагане на доза 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-секретиращи ефекти на ангиотензин II като блокира свързването му с AT₁ рецептора в тъканите, включително гладката мускулатура на кръвоносните съдове и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT₁) рецепторите от страна на олмесартан води до повишение на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, както и до известно понижение на концентрацията на алдостерон в плазмата.

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

Прилагане на олмесартан медоксомил веднъж дневно осигурява ефективно и постепенно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24 часа дозов 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-та седмица от лечението.

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

Рандомизираното проучване Олмесартан и Превенция на Диабетна Микроалбуминурия (ROADMAP) при 4447 пациента с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне още един сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан би могло да отложи началото на микроалбуминурията. През медианното проследяване от 3.2 години пациентите



получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства с изключение на ACE инхибитори или ангиотензин II-рецепторни блокери.

При първичната крайна точка проучването демонстрира значително понижение на риска от гледна точка на времето за започване на микроалбинурията в полза на олмесартан. След настройване на разликите в кръвното налягане това понижение на риска вече не е статистически значимо. 8.2% (178 от 2160) от пациентите в олмесартан групата и 9.8% (210 от 2139) в плацебо групата развиха микроалбинурия.

При вторичните крайни точки сърдечно-съдови събития възникнаха при 96 пациента (4.3%) на олмесартан и 94 пациента (4.2%) на плацебо. Честотата на сърдечно-съдовата смъртност беше по-висока с олмесартан сравнена с плацебо лечение (15 пациента (0.7%) спрямо 3 пациента (0.1%)), независимо от близка степен на не-фатални удари (14 пациента (0,6%) спрямо 8 пациента (0,4%)), не-фатален миокарден инфаркт (11 пациента (0,5%) спрямо 26 пациента (1,2%)) и не-сърдечно-съдова смъртност (11 пациента (0,5%) спрямо 12 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан беше числено по-висока (26 пациента (1,2%) спрямо 15 пациента (0,7%)), основно поради по-високия брой на фатални сърдечно-съдови събития.

Проучването за свързаната с Олмесартан намалена честота на бъбречна болест в крайна фаза при диабетна нефропатия (ORIENT) разследва ефектите на олмесартан върху реналните и сърдечно-съдовите резултати при 577 рандомизирани японски и китайски пациенти с диабет тип 2 с явна нефропатия. По време на медианно проследяване от 3.1 години пациентите получават или олмесартан или плацебо в допълнение към друг антихипертензивен агент, включително ACE инхибитори

Първичната композитна крайна точка (времето до първото събитие на удвояването на серумния креатинин, бъбречна болест в крайна фаза, смърт по всякаква причина) настъпи при 116 пациента в групата на олмесартан (41.1%) и 129 пациента в плацебо групата (45.4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75% to 1.24); p=0.791). Композитната вторична сърдечно-съдова крайна точка настъпи при 40 пациента лекувани с олмесартан (14.2%) и при 53 пациента с плацебо (18.7%). Тази композитна сърдечно-съдова крайна точка включваше сърдечно-съдова смърт на 10 (3.5%) пациента, получаващи олмесартан спрямо 3 (1.1%) получаващи плацебо, съответно обща смъртност 19 (6.7%) спрямо 20 (7.0%), не-фатален удар 8 (2.8%) спрямо 11 (3.9%) и не-фатален 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 повишава секрецията на алдостерон, с последващо усилване загубата на калий и бикарбонат с 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 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е довело до средно понижаване на систолното /диастолното артериално налягане с 12/7 mm Hg и съответно 16/9 mm Hg.

Приложение на 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид при пациенти с недостатъчно контролирано от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил артериално налягане, дава допълнително понижаване на 24-часовото систолно/диастолно артериално налягане със 7/5 mm Hg и съответно 12/7 mm Hg, измерено с амбулаторно мониториране на артериалното налягане спрямо изходната монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнително средното понижаване на систолното/диастолно артериално налягане при сравнение с изходните стойности 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.

Едно двойно сляпо проучване с есенциална хипертония е оценило ефективността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg спрямо монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, като първична крайна точка е било понижаването на средно диастолно артериално налягане в седнало положение спрямо изходните стойности. Сistolното/диастолното артериално налягане се е понижало с 31,9/18,9 mm Hg в групата с комбинираната терапия спрямо 26,5/15,8 mm Hg в групата на монотерапия ($p < 0,0001$) на осмата седмица от лечението.

В двойно сляпа, 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 медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg както и от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg до олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25mg е довело до допълнително значимо понижаване на систолното/диастолното артериално налягане, като по този начин се е потвърдил фактът, че постепенното повишаване на дозите има клинично приложение за подобряване на контрола върху артериалното налягане.

Второ двойно сляпо, рандомизирано и плацебо контролирано проучване е оценило ефективността на добавянето на хидрохлоротиазид към лечението на пациенти, които не са постигнали адекватен контрол на артериалното налягане след 8 седмици лечение с монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg. Пациентите са били разпределени така че или да продължат лечението си с олмесартан медоксомил 40 mg или да получават допълнително хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg в продължение на още осем 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 понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 5,2/3,4 mm Hg ($p < 0,0001$) и 7,4/5,3 mm Hg ($p < 0,0001$) съответно, спрямо монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил.



Сравнение между пациентите, получаващи олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и тези получаващи 40 mg/12,5 mg е показало статистически значими различия в понижението на систолното артериално налягане от 2,6 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 двойно сляпо рандомизирано клинично проучване е сравнило ефективността 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 медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и със 17,4/11,2 mm Hg в групата на лечение олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима, когато се използват конвенционалните методи за измерване на артериалното налягане, което би могло да бъде обяснено с 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 медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg в сравнение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg са наблюдавани при проследяване в амбулаторни условия на средните стойности за 24-часов интервал, промените през деня и нощта в систолното и диастолното артериално налягане.

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

Друга информация:

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

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

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

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

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



диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а 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

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 едновременно прилагани 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 68% с плазмените протеини, 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 във фецеса. Като се има предвид системната



наличност от 25,6%, може да се изчисли че абсорбираният олмесартан се очиства чрез бъбречна екскреция (около 40%) и хепатобилиарна екскреция (около 60%). Установено, че цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не са намерени други съществени метаболити. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчните пътища, употребата му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказана (вижточка 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 и 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 и 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

Хора в старческа възраст (на 65 и повече години)

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

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

Бъбречно увреждане

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

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

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

Чернодробно увреждане



След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приложението при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е била съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция, средната AUC на олмесартан е била отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средните стойности на C_{max} на олмесартан са били сходни при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди.

При пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция се препоръчва начална доза 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (виж точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Чернодробното увреждане няма съществено влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

Лекарствени взаимодействия:

Секвестрант на жлъчна киселина колесевелам:

Едновременният прием на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави индивиди показва 28% намаление на C_{max} и 39% намаление на AUC на олмесартан. По-слаб ефект, 4% и 15% намаление съответно на C_{max} и AUC, се наблюдава, когато олмесартан медоксомил е приложен 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с 50-52% независимо дали олмесартан е приложен едновременно с или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж т.4.5)

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Както и при всяко от отделните вещества и други лекарствени продукти в този клас, основният прицелен орган за токсични прояви на комбинацията са били бъбреците. Комбинацията от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид води до функционални бъбречни промени (повишение на серумната урея и креатинин). Високите дозировки причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна на бъбречната хемодинамика (понижена бъбречна перфузия вследствие на хипотонията с тубулна хипоксия и тубулно клетъчна дегенерация). В допълнение олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква намаление на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти са наблюдавани и при други AT_1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори и изглежда се дължат на фармакологичното действие на високи дози олмесартан медоксомил, и вероятно нямат значение при хора в препоръчаните терапевтични дози.

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



Карциногенният потенциал на комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не е бил проучван, тъй като няма доказателства за съответни карциногенни 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 (виж точки 4.3 и 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Талк

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Вид и съдържание на опаковката

Олмесартан/ Хидрохлоротиазид Ауробиндо филмирани таблетки са налични в блистери от полиамид/ алуминиево фолио/ PVC – алуминиево фолио и бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленови капачки.

Размер на опаковката:

Блистер: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 и 300 филмирани таблетки

Еднодозови блистерни опаковки: 10, 50 и 500 филмирани таблетки

HDPE бутилки: 30 и 1000 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



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

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

