

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олмесартан/НСТЗ Майлан 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Olmesartan/HCTZ Mylan 20 mg/12,5 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170115
Разрешение №	64813 07-03-2024
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Олмесартан/НСТЗ Майлан 20 mg/12,5 mg филмирана таблетка: Бяла, филмирана, обла, двойно изпъкнала със скосен ръб, с вдлъбнато релефно означение 'M' от едната страна на таблетката и 'H4' от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Олмесартан/НСТЗ Майлан фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно само с олмесартан медоксомил.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### *Възрастни*

Олмесартан/НСТЗ Майлан не се препоръчва като начално лечение, а е предназначен за пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно с олмесартан медоксомил като монотерапия. Олмесартан/НСТЗ Майлан се приема един път дневно със или без храна.

Когато е клинично показано, може да се обмисли директна смяна от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил към фиксираната комбинация, като се вземе предвид, че максималният антихипертензивен ефект на олмесартан медоксомил се постига около 8 седмици след началото на лечението (вж. точка 5.1). Препоръчва се титриране на дозата на индивидуалните съставки:

20 mg олмесартан медоксомил/12,5 mg хидрохлоротиазид може да се прилагат на пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с олмесартан медоксомил 20 mg като монотерапия.

*Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 и повече години)*



При пациенти в старческа възраст се препоръчва същата доза от комбинацията, както при възрастни.

#### *Бъбречно увреждане*

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречната функция, когато Олмесартан/НСТЗ Майлан се прилага при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) (вж. точка 4.4). Олмесартан/НСТЗ Майлан е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

#### *Чернодробно увреждане*

Олмесартан/НСТЗ Майлан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 5.2). При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно и максималната доза не трябва да превишава 20 mg веднъж дневно. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция при пациенти с чернодробно увреждане, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Олмесартан/НСТЗ Майлан не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3, 5.2), както и при холестаза и жлъчна обструкция (вижте точка 4.3).

#### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

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

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други вещества, производни на сулфонамид (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт, произведен на сулфонамид.)

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

Тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарни обструктивни нарушения (вж. точка 5.2).

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

Едновременната употреба на Олмесартан/НСТЗ Майлан с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

Хидрохлоротиазид

#### **Остра респираторна токсичност**

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В



началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на Олмесартан/НСТЗ Майлан и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

#### **Немеланомен рак на кожата**

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

#### **Вътресъдов обемен дефицит**

При пациенти с обемен и/или натриев дефицит поради агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Олмесартан/НСТЗ Майлан.

#### **Други състояния, активизиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система**

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

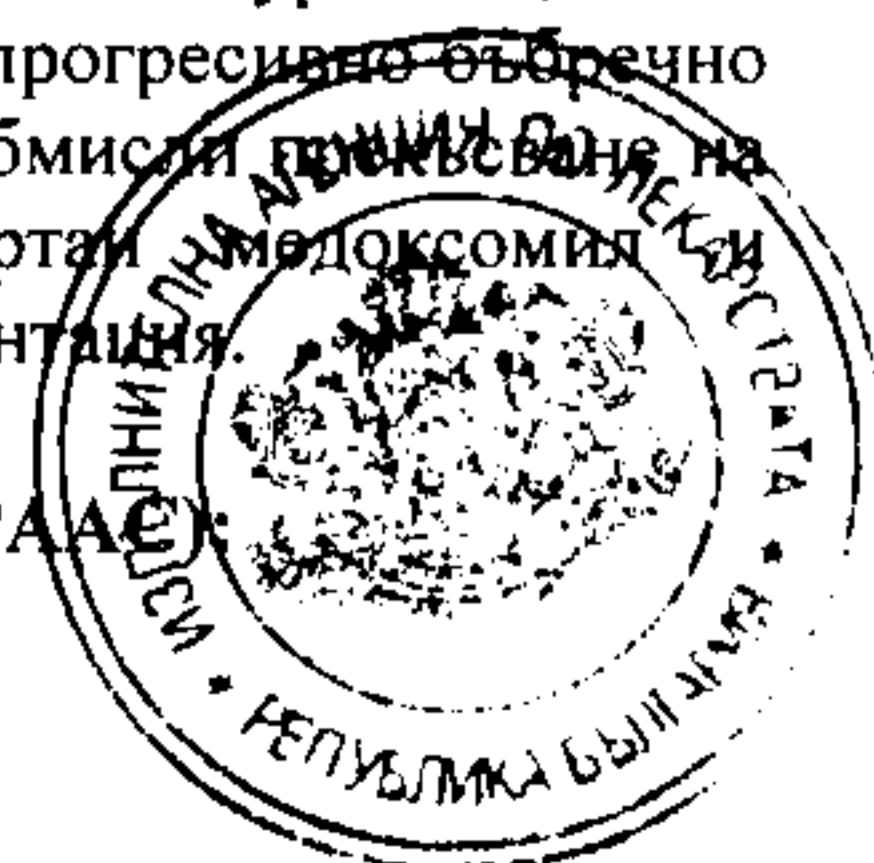
#### **Реноваскуларна хипертония**

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

#### **Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация**

Олмесартан/НСТЗ Майлан не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq$  30 ml/min, < 60 ml/min). При такива пациенти Олмесартан/НСТЗ Майлан трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, креатинин и стойностите на пикочна киселина. Азотемия, свързана с приема на тиазидни диуретици, може да възникне при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако е налице прогресивно бъбречно увреждане, е необходима внимателна преоценка на лечението, като се обмисли преоценка на диуретичната терапия. Няма опит от приложението на олмесартан/НСТЗ Майлан и хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро извършена 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 бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Следователно двойно блокиране на РААС чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (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 наблюдение на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### **Чернодробно увреждане**

Към момента няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Освен това, малки промени във водно-електролитния баланс по време на терапията с тиазиди могат да ускорят чернодробната кома при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб. Необходимо е повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Употребата на Олмесартан/НСТЗ Майлан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказана (вж. точки 4.3, 5.2).

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

Подобно на други вазодилататори е необходимо повишено внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортна или митрална клапа, или обструктивна хипертрофична миокардиопатия.

#### **Първичен алдостеронизъм**

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова при тези пациенти не се препоръчва употребата на Олмесартан/НСТЗ Майлан.

#### **Метаболитни и ендокринни ефекти**

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи корекция на дозата на инсулин или пероралните хипогликемични лекарства (вж. точка 4.5). По време на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Повишаване на нивата на холестерол и триглицеридите са нежелани лекарствени реакции, за които е известно, че са свързани с терапията с тиазиден диуретик.

При някои пациенти, получаващи терапия с тиазиди може да възникне хиперурикемия или да се обостри подагра.

#### **Електролитен дисбаланс**

Както при всеки пациент, получаващ диуретична терапия, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да предизвикат дисбаланс на течностите и електролитите (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци за воден и електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане (вж. точка 4.8).



Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с усилена диуреза, при пациенти, които получават неадекватен перорален прием на електролити, и при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с кортикостероиди или АСТН (вж. точка 4.5).

Обратно, поради антагонизъм на ангиотензин-II рецепторите (AT<sub>1</sub>) чрез съставката олмесартан медоксомил на Олмесартан/НСТЗ Майлан, може да възникне хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност, и захарен диабет. Препоръчва се адекватно проследяване на серумния калий при пациенти с риск. Калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин), трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с Олмесартан/НСТЗ Майлан (вж. точка 4.5).

Няма доказателства, че олмесартан медоксомил би могъл да намали или предотврати хипонатриемията, индуцирана от диуретици. Дефицитът на хлориди по принцип е лек и обикновено не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвикат интермитентно и леко повишение на серумния калций при отсъствие на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Хиперкалциемията може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат преустановени преди провеждането на тестове за парацитовидната функция.

Тиазидите са показали, че увеличават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Дилуционна хипонатриемия може да възникне при пациенти с отоци в горещо време.

#### **Литий**

Както при други ангиотензин II рецепторни антагонисти, не се препоръчва едновременното приложение на Олмесартан/НСТЗ Майлан и литий (вж. точка 4.5).

#### **Спру подобна ентеропатия**

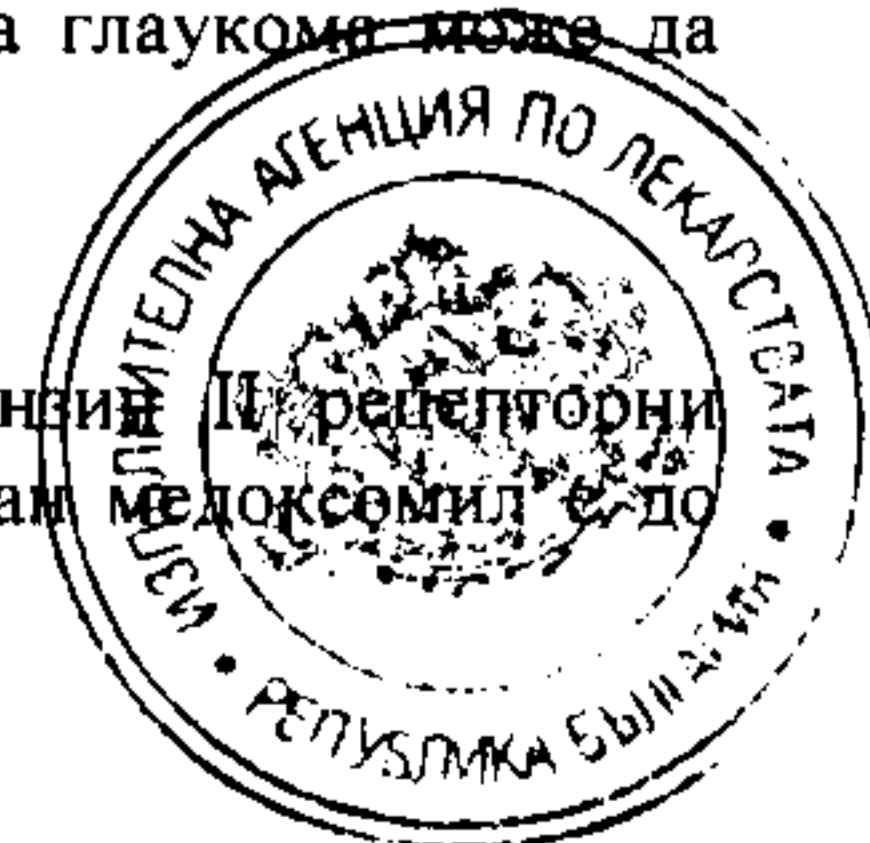
В много редки случаи се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лекарството, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациенти често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан и при липса на други явни етиологични причини, лечението с олмесартан трябва да бъде прекъснато незабавно и не трябва да бъде започвано отново. Ако диарията не се подобри в седмицата след прекъсването, трябва да се потърси консултация с друг специалист (напр. гастроентеролог).

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

Хидрохлоротиазид, сулфонамид, може да причини идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено настъпват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Основното лечение е спиране на хидрохлоротиазид колкото е възможно по-бързо. Своевременно лекарствено или хирургично лечение може да се обмисли, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

#### **Етнически разлики**

Подобно на всички други лекарствени продукти, съдържащи ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на понижаване на кръвното налягане на олмесартан медоксомил е до



известна степен по-нисък при афроамериканци, отколкото при пациенти от не афроамерикански произход, вероятно поради по-високата честота на нисък ренинов статус в популацията на хипертензивни афроамериканци.

#### **Антидопинг тест**

Съдържащият се хидрохлоротиазид в този лекарствен продукт може да доведе до позитивен аналитичен резултат при антидопинг тест.

#### **Бременност**

Ангиотензин II рецепторни антагонисти не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за основна, пациентки, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни терапии, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да се спре и ако е подходящо, трябва да се започне с алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### **Други**

При обща атеросклероза, при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест, винаги съществува риск силното понижаване на кръвното налягане да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

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

При употребата на тиазидни диуретици са докладвани обостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

#### **Помощни вещества**

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

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

#### **Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид заедно**

##### ***Едновременно приложение, което не се препоръчва***

##### ***Литий:***

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, и рядко с ангиотензин II рецепторни антагонисти, са докладвани обратими повишения на концентрациите на серумния литий и токсичността му. В допълнение, бъбречният клирънс на литий се понижава от тиазиди и следователно рискът от литиева токсичност може да се повиши. Затова не се препоръчва употребата на Олмесартан/НСТЗ Майлан и литий в комбинация (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение се окаже необходимо се препоръчва внимателно проследяване на нивата на серумния литий.

##### ***Едновременна употреба, която изисква повишено внимание***

##### ***Баклофен:***

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

##### ***Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства:***



НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да понижат антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно развитие на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Затова комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение и периодично след това.

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

##### ***Амифостин:***

Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

##### ***Други антихипертензивни лекарства:***

Ефектът на понижаване на кръвното налягане на Олмесартан/НСТЗ Майлан може да бъде повишен от съпътстващата употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

##### ***Алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти:***

Може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

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

##### ***Едновременна употреба, която не се препоръчва***

##### ***АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен:***

Данни от клинични изпитвания са показали, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия, или понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно лекарство, действащо на РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

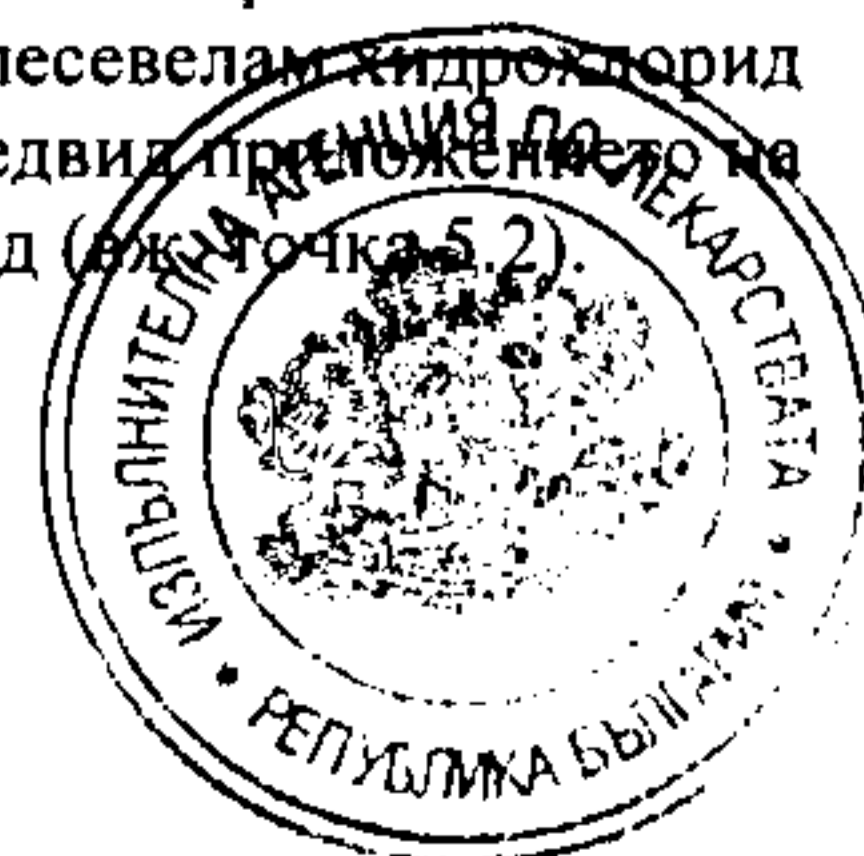
##### ***Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:***

Въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, едновременното използване на калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин, АСЕ-инхибитори) може да доведе до повишаване на серумния калий (вж. точка 4.4). Ако лекарствен продукт, който повлиява калиевите нива, трябва да бъде изписан в комбинация с Олмесартан/НСТЗ Майлан, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий.

##### ***Секвестрант на жлъчна киселина колесевелам:***

Едновременното приложение на секвестрант на жлъчна киселина колесевелам хидрохлорид понижава системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на олмесартан и намалява  $t_{1/2}$ . Приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид понижава ефекта на лекарственото взаимодействие. Трябва да се има предвид приложението на Олмесартан медоксомил да е поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 5.2).

##### ***Допълнителна информация***





След лечение с антиациди (алуминиево-магнезиев хидроксид) е наблюдавано леко понижаване на бионаличността на олмесартан.

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

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил с правастатин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на нито един от компонентите при здрави индивиди.

Олмесартан няма клинично значим инхибиторен ефект върху човешките цитохром Р450 ензими 1А1/2, 2А6, 2С8/9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4 *in vitro* и няма или има минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром Р450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизиращи от изброените по-горе ензими на цитохром Р450.

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

#### ***Едновременна употреба, която не се препоръчва***

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

Калий понижаващият ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да се потенцира от едновременното приложение на други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G натрий или деривати на салициловата киселина). Следователно не се препоръчва такава едновременна употреба.

#### ***Едновременна употреба, която изисква повишено внимание***

##### *Калциеви соли:*

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций поради намалена екскреция. Ако трябва да се назначат калциеви добавки, серумните нива на калций трябва да се проследяват и дозата на калций съответно да се коригира.

##### *Холестирамин и коlestиполови смоли:*

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли.

##### *Дигиталисови гликозиди:*

Тиазид индуцирана хипокалиемия или хипомагниемия може да благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии.

##### *Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения на серумния калий:*

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато Олмесартан/НСТЗ Майлан се прилага с други лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и със следните лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), индуциращи *torsades de pointes* (камерна тахикардия), при които хипокалиемията се явява предразполагащ фактор за *torsades de pointes* (камерна тахикардия):

- Клас IA антиаритмични лекарства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофатрин, мидодрин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV).



*Недеполяриращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин):*

Ефектът на недеполяриращите скелетно-мускулни релаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

*Антихолинергични лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден):*

Повишава се бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

*Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин):*

Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

*Метформин:*

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

*Бета-блокери и диазоксид:*

Хипергликемичния ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде засилен от тиазиди.

*Пресорни амини (напр. норадреналин):*

Ефектът на пресорните амини може да бъде понижен.

*Лекарствени продукти, използвани при лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол):*

Може да е необходимо корекция на дозата на урикозуричните лекарствени средства, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

*Амантадин:*

Тиазидите могат да повишат риска от нежелани ефекти, причинени от амандатин.

*Цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат):*

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

*Салицилати:*

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

*Метилдопа:*

Има изолирани съобщения за хемолитична анемия, настъпила при едновременна употреба на хидрохлоротиазид 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 индуцирано повишение на уреята. Това взаимодействие вероятно не се отнася за оксифлоксалин.



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в тази комбинация върху бременността, употребата на Олмесартан/НСТЗ Майлан не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Олмесартан/НСТЗ Майлан е противопоказано по време на 2<sup>ри</sup> и 3<sup>ти</sup> триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Олмесартан медоксомил

Използването на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на 2<sup>ри</sup> и 3<sup>ти</sup> триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични; но въпреки това леко повишение на риска не може да се изключи. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти, може да съществуват подобни рискове за този клас лекарства. Освен ако продължаващата терапия с ангиотензин II рецепторни блокери се счита за основна, пациентки, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на 2<sup>ри</sup> и 3<sup>ти</sup> триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хората (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

Ако има експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти от 2<sup>ри</sup> триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

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

#### Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид неговата употреба по време на 2<sup>ри</sup> и 3<sup>ти</sup> триместър на бременността може да компрометира фетоплацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, където не може да се използва никакво друго лечение.

### Кърмене

#### Олмесартан медоксомил



Тъй като няма налична информация относно използването на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид по време на кърмене, Олмесартан/НСТЗ Майлан не се препоръчва и са за предпочитане алтернативни лечения с по-добър установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

#### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в човешкото мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да потиснат продукцията на мляко.

Употребата на Олмесартан/НСТЗ Майлан не се препоръчва по време на кърмене. Ако Олмесартан/НСТЗ Майлан се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

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

Олмесартан/НСТЗ Майлан може да повлияе в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Замаяност или умора могат да се появят рядко при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реакция.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид са главоболие (2,9%), замаяване (1,9%) и умора (1,0%).

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

В клинични изпитвания, които включват 1 155 пациенти, лекувани с комбинации олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в дози 20/12,5 mg или 20/25 mg и 466 пациенти, лекувани с плацебо с продължителност до 21 месеца, като цяло честотата на нежелани реакции в групата на комбинирана терапия олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е била подобна на тази в плацебо групата. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции също е била сходна при олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) и плацебо (3%). Честотата на нежеланите реакции в групата на олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид, която като цяло е била сходна с плацебо групата, се оказва независима от възрастта (под 65 години сравнени с над 65 години), пола или расата, въпреки тенденцията към по-висока честота на замаяване при пациенти на възраст  $\geq 75$  години.

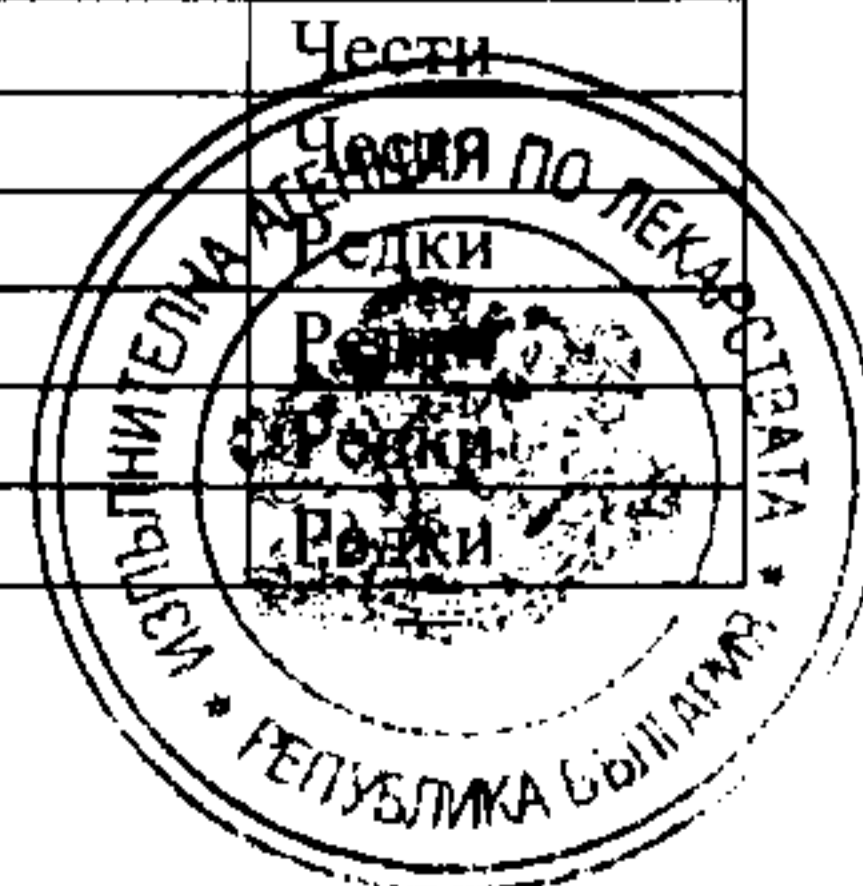
В допълнение, безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид като високодозова комбинация е изследвана в клинични изпитвания при 3 709 пациенти, приемащи олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид в дози 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

Нежеланите реакции от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в клинични изпитвания, пост-оторизационни клинични проучвания за безопасност и спонтанни съобщения са обобщени в таблицата по-долу, както и нежеланите реакции на отделните съставки олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, на базата на известния профил на безопасност на тези вещества.

Следната терминология е използвана с цел да се класифицира появата на нежелани лекарствени реакции: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



MedDRA Системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Сиаладенит			Редки
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Апластична анемия			Редки
	Потискане на костния мозък			Редки
	Хемолитична анемия			Редки
	Левкопения			Редки
	Неутропения/ Агранулоцитоза			Редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		Нечести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия			Нечести
	Глюкозурия			Чести
	Хиперкалциемия			Чести
	Хиперхолестеролемия	Нечести		Много чести
	Хипергликемия			Чести
	Хиперкалиемия		Редки	
	Хипертриглицеридемия	Нечести	Чести	Много чести
	Хиперурикемия	Нечести	Чести	Много чести
	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



MedDRA Системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			Чести
	Конвулсии			Редки
	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)	Редки		
	Замайване/примаяване	Чести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Редки
	Загуба на апетит			Нечести
	Парестезия			Редки
	Замайване при изправяне	Нечести		
	Сънливост	Нечести		
	Синкоп	Нечести		
Нарушения на очите	Намалено слъзоотделяне			Редки
	Временно замъгляване на зрението			Редки
	Влошаване на съществуващо късогледство			Нечести
	Хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома			С неизвестна честота
	Ксантопсия			Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	Нечести	Редки
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	
	Сърдечни аритмии			Редки
	Палпитации	Нечести		
Съдови нарушения	Емболия			Редки
	Хипотония	Нечести	Редки	
	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)			Редки
	Ортостатична хипотония	Нечести		Нечести
	Тромбоза			Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)			Много редки
	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	



MedDRA Системно-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
Системно-органични класове	Диспнея			Редки
	Интерстициална пневмония			Редки
	Фарингит		Чести	
	Белодробен оток			Редки
	Респираторен дистрес			Нечести
	Ринит		Чести	
	Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Нечести	Чести
Запек				Чести
Диария		Нечести	Чести	Чести
Диспепсия		Нечести	Чести	
Стомашно дразнене				Чести
Гастроентерит			Чести	
Метеоризъм				Чести
Гадене		Нечести	Чести	Чести
Панкреатит				Редки
Паралитичен илеус				Много редки
Повръщане		Нечести	Нечести	Чести
Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)			Много редки	
Хепатобилиарни и нарушения		Остър холецистит		
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			Редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		Нечести	
	Анафилактична кожна реакция			Редки
	Ангионевротичен едем	Редки	Редки	
	Кожни реакции, подобни на лупус еритематодес			Редки
	Екзема	Нечести		
	Еритем			Нечести
	Екзантем		Нечести	
	Реакции на фоточувствителност			Нечести
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести	Редки
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес			Редки



MedDRA Системно-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
	Токсична епидермална некролиза			Редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести		
	Артрит		Чести	
	Болки в гърба	Нечести	Чести	
	Мускулни спазми	Нечести	Редки	
	Мускулна слабост			Редки
	Миалгия	Нечести	Нечести	
	Болка в крайниците	Нечести		
	Парези			Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Редки	
	Хематурия	Нечести	Чести	
	Интерстициален нефрит			Редки
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Бъбречна дисфункция			Редки
	Инфекции 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
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Неразположение	Редки	Нечести	
	Болка		Чести	
	Периферен оток	Чести	Чести	
Слабост	Нечести			
Изследвания	Повишаване на аланин аминотрансфераза	Нечести		
	Повишаване на аспартат аминотрансфераза	Нечести		
	Повишаване на калций в кръвта	Нечести		
	Повишаване на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	





MedDRA Системно-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		Олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид	Олмесартан	Хидрохлоротиазид
	Повишаване на креатин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Повишаване на глюкозата в кръвта	Нечести		
	Понижаване на хематокрита в кръвта	Редки		
	Понижаване на хемоглобина в кръвта	Редки		
	Повишаване на липидите в кръвта	Нечести		
	Понижаване на калия в кръвта	Нечести		
	Повишаване на калия в кръвта	Нечести		
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	Чести	Чести
	Повишаване на урейния азот в кръвта	Редки		
	Повишаване на пикочната киселина	Редки		
	Повишаване на гама глутамил трансфераза	Нечести		
	Повишаване на чернодробните ензими		Чести	

\*През постмаркетинговия период се съобщава за случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години, които са обратими след спиране на приема на олмесартан.

Докладвани са единични случаи на рабдомиолиза, съвпадащи по време с приема на ангиотензин II рецепторни блокери.

#### Описание на избрани нежелани реакции

*Немеланомен рак на кожата:* Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

#### 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.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

Не е налична специфична информация за ефектите или лечението при предозиране на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да се проследява внимателно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Поведението зависи от времето от поглъщане и тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинин трябва да бъдат проследявани често. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и спешно да бъдат дадени заместители на солта и обема.

Най-вероятните прояви при предозиране с олмесартан медоксомил се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; брадикардия може също да се появи. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат на прекомерна диуреза.

Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да изостри сърдечни аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарствени продукти.

Няма налична информация дали олмесартан или хидрохлоротиазид могат да се отстранят с диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA08.

#### Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията на тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото двете съставки поотделно.

Дозирането веднъж дневно на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в продължение на дозов интервал от 24 часа.

Олмесартан медоксомил е перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист. Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон секретирания ефект на ангиотензин II, като блокира свързването му към AT<sub>1</sub> рецептора в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника и начина на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на рецепторите на ангиотензин II (AT<sub>1</sub>) на олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.



При хипертония, олмесартан медоксомил води до дозозависимо, продължително понижаване на артериалното кръвно налягане. Няма данни за хипотония след първата доза или тахифилаксия при дългосрочно лечение, или за рибануд хипертония след рязко преустановяване на терапията.

Дозирането веднъж дневно на олмесартан медоксомил осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в продължение на дозов интервал от 24 часа. Еднократното дневно дозиране води до сходно понижаване на кръвното налягане, както и двукратното дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение максималното понижаване на артериалното налягане се достига за 8 седмици след започване на лечението, въпреки че значителна част от понижавания артериалното налягане ефект е вече наблюдаван след 2 седмици лечение.

Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболеваемостта е все още неизвестен.

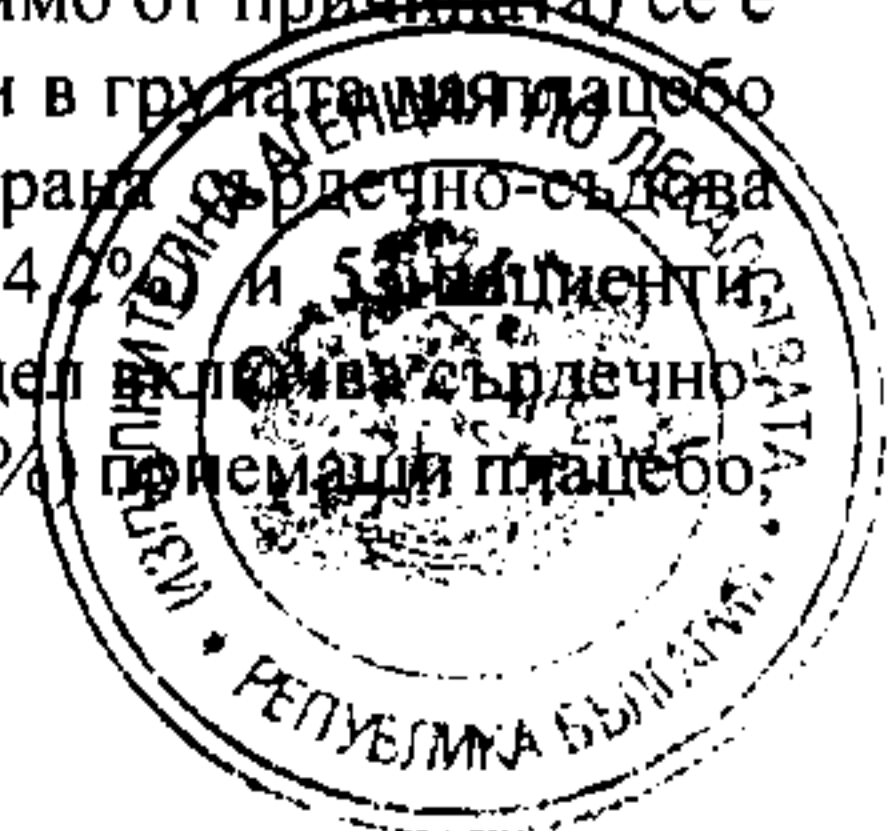
Рандомизираното проучване на олмесартан и превенция на диабетната микроалбуминурия „Рандомизиран Олмесартан и Превенция на Диабетна Микроалбуминурия“ (“Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention”, ROADMAP) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави появата на микроалбуминурията. По време на средния период на проследяване от 3,2 години пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на АСЕ-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

По отношение на първичната крайна цел, проучването показва значително понижаване на риска за времето за поява на микроалбуминурията в полза на олмесартан. След корекция на разликите в АН, това намаляване на риска вече не е статистически значимо. 8,2% (178 от 2 160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в групата на плацебо са развили микроалбуминурия.

По отношение на вторичните крайни цели, сърдечно-съдови събития са възникнали при 96 пациенти (4,3%) с олмесартан и 94 пациенти (4,2%) с плацебо. Честотата на сърдечно-съдовата смъртност е била по-висока при олмесартан в сравнение с лечението с плацебо (15 пациенти (0,7%) спрямо 3 пациенти (0,1%)), въпреки сходните нива на нефатален инсулт (14 пациенти (0,6%) спрямо 8 пациенти (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8%) спрямо 26 пациенти (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечно-съдовата (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е била значително повишена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което се дължи основно на по-високия брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването „Олмесартан за Понижаване на Инцидентите от Терминален Стадий на Бъбречна Болест при Диабетна Нефропатия“ (“Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial”, ORIENT) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдовите крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай, с диабет тип 2, с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години пациентите са получавали или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарствени продукти, включително АСЕ-инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (времето до първото събитие на удвояване на серумния креатинин, терминалната степен на бъбречно заболяване, смърт, независимо от причината) се е появила при 116 пациенти в групата с олмесартан (41,1%) и 129 пациенти в групата с плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); p=0,791). Вторичната комбинирана сърдечно-съдова крайна цел се е появила при 40 пациенти, лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна цел включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациенти, приемащи олмесартан спрямо 3 (1,1%) приемащи плацебо.



обща смъртност 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), не-фатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и не-фатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивното действие на тиазидните диуретици не е изяснен напълно. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми за реабсорбция на електролити, като пряко увеличават отделянето на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. В резултат на диуретичното действие на хидрохлоротиазид се намалява плазменият обем, повишава се активността на плазмения ренин и се повишава секрецията на алдостерон, с последващо повишаване на отделянето в урината на калий и бикарбонати и понижаване на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка се медира от ангиотензин II и следователно едновременното приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист води до обратима загуба на калий, свързана с тиазидните диуретици. При приложение на хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва след около 4 часа след приемане на дозата, докато действието продължава приблизително 6-12 часа.

Епидемиологичните проучвания са показали, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид монотерапия намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид води до адитивно действие върху понижаване на кръвното налягане, което като цяло надвишава това при дозиране на отделните компоненти.

При обобщени плацебо контролирани проучвания приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg /12,5 mg и 20 mg /25 mg води до понижаване на средната разлика с плацебо на систолно/диастолно кръвно налягане непосредствено преди даване на следващата доза с 12/7 mm Hg и 16/9 mm Hg, съответно. Възрастта и пола нямат клинично значим ефект върху отговора на лечението с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид.

Приложението на 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид при пациенти, които са недостатъчно контролирани с монотерапия с олмесартан медоксомил 20 mg води до допълнително понижаване на 24-часовото систолно/диастолно кръвно налягане, измерено при амбулаторно проследяване на кръвното налягане от 7/5 mm Hg и 12/7 mm Hg, съответно, в сравнение с олмесартан медоксомил монотерапия. Допълнителните минимални понижения на средните стойности на систолно/диастолно кръвно налягане непосредствено преди даване на следващата доза в сравнение с изходното ниво, са били 11/10 mm Hg и 16/11 mm Hg, съответно.

Ефективността на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се поддържа при продължително (една година) лечение. Спирането на терапията с олмесартан медоксомил с или без съпътстващото лечение с хидрохлоротиазид не е довело до поява на рибануд хипертония.

Фиксираните комбинации на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg са изследвани в три клинични проучвания, включващи 1 482 хипертензивни пациенти.

Двойно-сляпо проучване при есенциална хипертония оценява ефективността на терапията с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg спрямо монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg, където първичен показател за ефикасност е средното понижаване на диастолното кръвно налягане в седнало положение. Сistolното/диастолно кръвно налягане са понижени с 31,9/18,9 mmHg в групата на комбинацията, в сравнение с 26,5/15,5 mmHg в групата на монотерапия ( $p < 0,0001$ ) след 8 седмици на лечение.



В двойно-сляпа, но неконтролирана втора фаза на това проучване, е проведено възходящо титриране на не-отговарящите на терапията пациенти (нон-респондери) от монотерапия с олмесартан медоксоламил 40 mg към олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg както и от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg към олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Това довело до последващо допълнително понижаване на систолното/диастолното кръвно налягане, което потвърждава, че възходящото титриране е клинично значим начин за подобряване на контрола на кръвното налягане.

Второ, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефикасността на добавяне на хидрохлоротиазид към лечението на пациенти, които не са били адекватно контролирани след 8 седмици на лечение с олмесартан медоксомил 40 mg. Пациентите или са продължили терапията с олмесартан медоксомил 40 mg, или са получили допълнително хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg, съответно, за още 8 седмици. Четвърта група е била рандомизирана да приема олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg.

Добавянето на хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg довело до допълнително понижаване на систолното/диастолното кръвно налягане от 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) и 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ), съответно, в сравнение със самостоятелната терапия с олмесартан медоксомил 40 mg.

Сравнение между пациентите, получаващи олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и пациенти получаващи 40 mg/12,5 mg показва статистически значима разлика в понижаване на систолното кръвно налягане от 2,6 mmHg в полза на по-високата дозова комбинация ( $p=0,0255$ ), докато за понижаване на диастолното кръвно налягане е наблюдавана разлика от 0,9 mmHg. Данните от амбулаторното проследяване на кръвното налягане, базирано на средните промени за 24 часа, дневно и нощно диастолно и систолно кръвно налягане потвърждават резултатите от конвенционалните измервания на кръвното налягане.

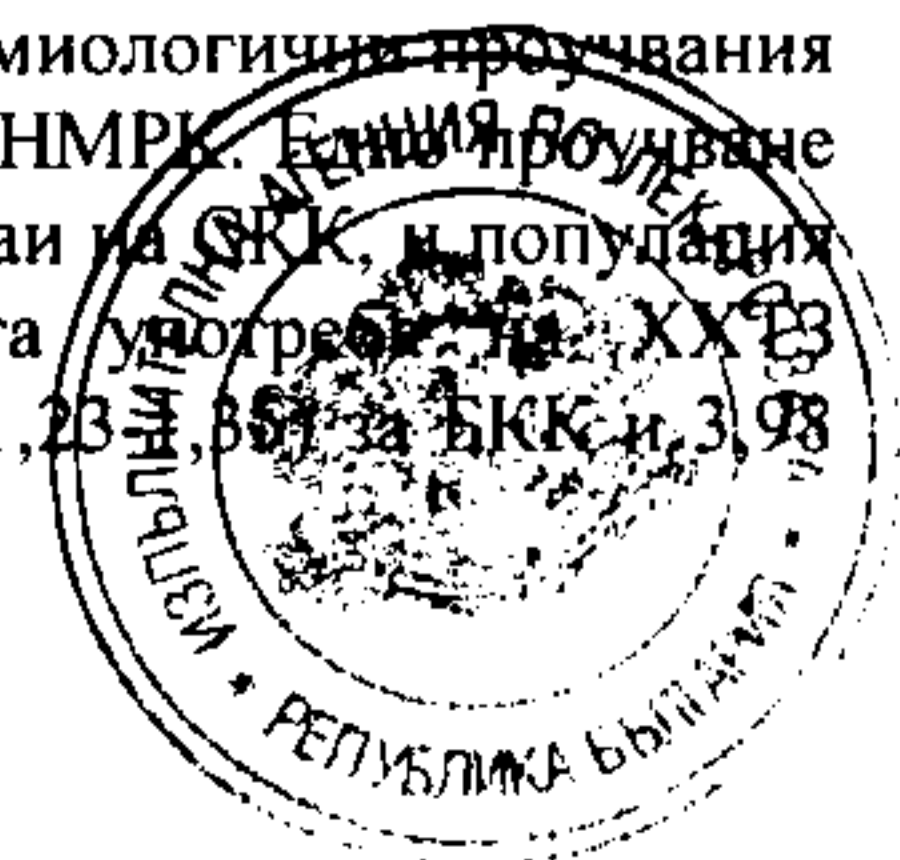
Друго двойно-сляпо, рандомизирано проучване сравнява ефективността на комбинираното лечение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg при пациенти с неадекватно контролирано кръвно налягане след 8 седмици лечение с олмесартан медоксомил 40 mg.

След 8 седмици на комбинирано лечение, систолното/диастолното кръвно налягане е било значително понижено в сравнение с изходното ниво със 17,1/10,5 mmHg в групата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg и 17,4/11,2 mmHg в групата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg. Разликата между двете групи не е била статистически значима, когато се е прилагал конвенционалният метод за измерване на кръвното налягане, което може да бъде обяснено с известния ефект на отговор на постоянна доза при ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е олмесартан медоксомил.

Въпреки това клинично и статистически значима разлика в полза на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg в сравнение с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg е наблюдавано в средното 24-часово, дневно и нощно амбулаторно проследяване на кръвното налягане както по отношение на систолното, така и по отношение на диастолното кръвно налягане.

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е бил сходен, независимо от възраст, пол или диабетен статус.

*Немеланомен рак на кожата:* Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Единият проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно  $\geq 50\,000$  mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98



(95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

#### Друга информация

Две големи, рандомизирани, контролирани проучвания „Текущо Глобално Изпитване за Крайни Цели на Телмисартан, Самостоятелно и в Комбинация с Рамиприл“ (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”, ONTARGET) и „Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство на ветераните“ (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”, VA NEPHRON-D) проучват употребата на комбинацията от ACE-инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.

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

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

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

„Алискирен Клинично Проучване при Пациенти със Захарен Диабет Тип 2 с Използване на Крайни Цели за Сърдечно-съдови и Бъбречни заболявания“ (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”, ALTITUDE)) 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 нежелани последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата с алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са били по-често съобщавани в групата с алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция и разпределение**

#### Олмесартан медоксомил:

Олмесартан медоксомил е предлекарство. При абсорбция от стомашно-чревния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и порталното кръвообръщение. В плазмата или екскретите не се открива активност на интактен олмесартан медоксомил или на части от интактни странични вериги на медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан, приложен под формата на таблетки, е била 25,6%.

Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след пероралното дозиране на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на



олмесартан нарастват приблизително линейно с увеличаващите се единични перорални дози до около 80 mg.

Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и затова олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими разлики свързани с пола във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%), но възможността за клинично значими взаимодействия поради изместване от плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани лекарства, които във висок процент се свързват с плазмените протеини е ниска (което се потвърждава от липсата на клинично значими взаимодействия 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 на пиковите концентрации на хидрохлоротиазид е било 1,5 до 2 часа след приема. Хидрохлоротиазид се свързва 68 % с плазмените протеини и неговият обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

#### **Биотрансформация и елиминиране**

##### Олмесартан медоксомил

Обикновено общият плазмен клирънс е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (90 l/h). След еднократно перорално приложение на белязан <sup>14</sup>C-олмесартан медоксомил, 10 - 16% от приложената радиоактивност е екскретирана в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа след приложение на дозата) и остатъкът от откритата радиоактивност е екскретирана чрез фекалиите. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира едновременно чрез бъбречна екскреция (40%) и чрез хепато-билиарна екскреция (60%). Цялото количество открита радиоактивност е идентифицирана като олмесартан. Не е открит друг значим метаболит. Ентерохепаталният цикъл на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, употребата при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. точка 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Равновесното състояние се достига след първите няколко дози и след 14-дневно многократно дозиране не е наблюдавано допълнително натрупване. Бъбречният клирънс е бил около 0,5 – 0,7 l/h и е бил независим от дозата.

##### Хидрохлоротиазид

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

##### **Олмесартан медоксомил/Хидрохлоротиазид**

Системната наличност на хидрохлоротиазид е понижена с около 20%, когато се прилага едновременно с олмесартан медоксомил, но това леко понижение не е от клинично значение. Кинетиката на олмесартан не се повлиява от едновременното приложение на хидрохлоротиазид.



## Фармакокинетика при специфични популации

### *Пациенти в старческа възраст (на 65 години и повече)*

При пациенти с хипертония AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65 – 75 години) и с около 44% при много възрастни пациенти ( $\geq 75$  години) в сравнение с по-млади пациенти (вж. точка 4.2).

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

### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, съответно, в сравнение със здрави контролни пациенти (вж. точки 4.2, 4.4).

Времето на полуживот на хидрохлоротиазид е удължено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

### *Чернодробно увреждане*

След еднократно перорално приложение, стойностите на AUC на олмесартан са били по-високи с 6% и 65% съответно при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, отколкото при съответните здрави контролни пациенти. Несвързаната фракция на олмесартан на 2<sup>на</sup> час след приема на дозата при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане са били съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната стойност на AUC на олмесартан е била отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контролни пациенти. Средните стойности на  $C_{max}$  на олмесартан са били сходни при пациенти с чернодробно увреждане и здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4).

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

## Лекарствени взаимодействия

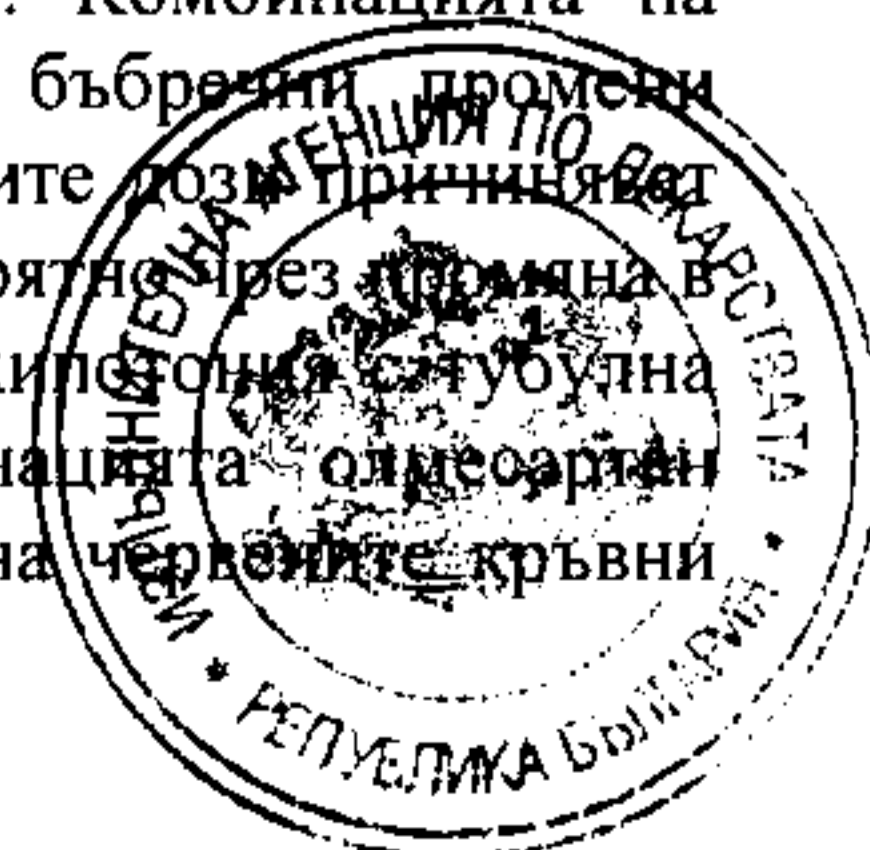
### *Секвестрант на жлъчна киселина колесевелам*

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до понижаване с 28% на  $C_{max}$  и понижаване с 39% на AUC на олмесартан. По-малко ефекти, понижаване с 4% и 15% на  $C_{max}$  и AUC съответно, са били наблюдавани, когато олмесартан медоксомил е прилаган 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан е бил понижен с 50 – 52% независимо дали се прилага едновременно, или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичният потенциал на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е оценен при проучвания за перорална токсичност с повтарящо се дозиране в продължение на шест месеца при плъхове и кучета.

За всяко едно от отделните вещества и другите лекарствени продукти от този клас, основният токсикологичен прицелен орган на комбинацията са били бъбреците. Комбинацията на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква функционални бъбречни промени (повишаване на урейния азот в серума и на серумния креатинин). Високите дози причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез пряко влияние в бъбречната хемодинамика (понижена бъбречна перфузия в резултат на хипертония с тубулна хипоксия и тубулна клетъчна дегенерация). В допълнение комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква намаляване на параметрите на червените кръвни





клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и понижаване на телото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти са били наблюдавани също и за други AT<sub>1</sub> рецепторни анатагонисти и за ACE-инхибитори и изглежда са били причинени от фармакологичното действие на високи дози олмесартан медоксомил, и това изглежда не се отнася за хора в препоръчваните терапевтични дози.

Проучванията за генотоксичност, които използват комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, както и отделните компоненти не са показали никакви признаци на клинично значима генотоксична активност.

Канцерогенният потенциал на комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не е изследван, тъй като няма доказателства за съответни канцерогенни ефекти на двете отделни съставки в условията на клинична употреба.

Няма доказателства за тератогенност при мишки или плъхове, третирани с комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид. Както се очаква от този клас лекарствени продукти, е наблюдавана фетална токсичност при плъхове, което е видно от значително пониженото фетално телесно тегло, когато са третирани с комбинацията олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид по време на бременността (вж. точки 4.3, 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Манитол

Микрокристална целулоза

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Колоиден, безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Натриев лаурилсулфат

#### Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Да се съхранява под 25°C.

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



Студено ламиниран полиамид/алуминий/поливинил хлорид/алуминий блистер.  
Опаковки от 14, 28, 30, 56, 90, 98 филмирани таблетки.  
Календарна опаковка от 28 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

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

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN, Ирландия

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

20170115

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

Дата на първо разрешаване: 22 март 2017 г.

Дата на последно подновяване: 27 януари 2020 г.

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

01/2024

