

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Олиместра 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Ко-Олиместра 20 mg/25 mg филмирани таблетки

Co-Olimestra 20 mg/12.5 mg film-coated tablets
Co-Olimestra 20 mg/25 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120427126
Разрешение №	BG1MA1MP-47149-50
Одобрение №	15-PP-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Олиместра 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки

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

Ко-Олиместра 20 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

20 mg/12,5 mg филмирани таблетки са: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с релефно обозначение C1 от едната страна на таблетката, с диаметър 9 mm.

20 mg/25 mg филмирани таблетки са: бели до почти бели, овални двойноизпъкнали филмирани таблетки, с релефно обозначение C2 от едната страна на таблетката с размери 12 mm x 6 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинациите с фиксирана доза Ко-Олиместра 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg са показани при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Ко-Олиместра не е предназначен за начална терапия, а се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно само с 20 mg олмесартан медоксомил. Ко-Олиместра се прилага веднъж дневно, с или без храна.

Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обсъди директна промяна от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил към фиксирана комбинация, като се вземе предвид, че антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил достига максимален ефект



след около 8 седмици след започване на терапията (вж. точка 5.1). Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти.

20 mg олмесартан медоксомил/12,5 mg хидрохлоротиазид може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил.

20 mg олмесартан медоксомил/25 mg хидрохлоротиазид може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от 20 mg олмесартан медоксомил/12,5 mg хидрохлоротиазид.

Старческа възраст (на възраст 65 или повече години)

При пациенти в старческа възраст се препоръчва една и съща доза от комбинацията, както при възрастни.

Бъбречно увреждане

Когато Ко-Олимефра се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 60 ml/min) се препоръчва периодичен мониторинг на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Ко-Олимефра е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (виж раздел 4.3).

Чернодробно увреждане

Ко-Олимефра 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 първоначална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно, като максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция при пациенти с чернодробно увреждане, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства. Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Ко-Олимефра не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 5.2), холестаза и жлъчна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ко-Олимефра при деца и юноши под 18 години не е установена. Няма на разположение 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, към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1) или към други вещества, производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт сулфонамидно производно).

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

Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.



Тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция.

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

Едновременната употреба на Ко-Олиместра 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

Вътресъдов обемен дефицит

При пациенти с обемен или солеви 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 комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид.

Други състояния, активиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

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

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек, приложението на лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да доведе до повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане или бъбречна трансплантация

Не се препоръчва приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. 4.3). Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$). Въпреки това, при такива пациенти комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, креатинин и стойностите на пикочната киселина. Азотемия, свързана с приема на тиазидни диуретици може да възникне при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако е на лице прогресивно бъбречно увреждане, необходима е внимателна преоценка на лечението, като основно трябва да се обмисли прекъсване на лечението с диуретици. Няма опит от приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро извършена трансплантация.

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 лечението с тиазиди могат да предизвикат чернодробна кома при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб. Затова трябва да се внимава при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Използването на комбинации олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказано (вж. точки 4.3 и 5.2).

Стеноза на аортната или митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на други вазодилататори е необходимо внимание при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, както и с обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм



Пациентите с първичен хипералдостеронизъм по принцип не отговарят на лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система. Ето защо при тези пациенти не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил.

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите са нежелани лекарствени реакции, за които е известно, че са свързани с терапия с тиазиден диуретик.

Може да възникне хиперурикемия или може да се обостри подагра при някои пациенти в резултат от лечението с тиазиди.

Електролитен дисбаланс

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

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат дисбаланс на течностите или електролитите (хиперкалцемиа, хипокалемиа, хипонатриемия, хипомагнезиемиа и хипохлоремична алкалоза).

Предупредителните признаци на задръжка на течности или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

Рискът от хипокалиемиа е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти, с усилен диуреза, при пациенти, които получават неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди или АКТХ (виж раздел 4.5). Обратно, поради антагонизъм на ангиотензин-II рецепторите (AT1) чрез съставката олмесартан медоксомил от комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да възникне хиперкалиемиа, особено при наличието 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 серумните нива на калий (напр. хепарин), трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

Няма доказателства, че олмесартан медоксомил може да намали или предотврати хипонатриемията, индуцирана от диуретиците. Дефицитът на хлор обикновено е лек и обикновено не изисква лечение.

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

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

Дилуционна хипонатриемия може да възникне при едематозни пациенти в горещо време.

Литий



Подобно на други комбинации на ангиотензин-II-рецепторни антагонисти и хидрохлоротиазид, не се препоръчва едновременното приложение на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с литий (вж. раздел 4.5).

Шпру-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 лечението, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан, трябва да се изключи друга етиология. Трябва да се има предвид прекъсване на приема на олмесартан медоксомил в случай, при които не е установена друга етиология. В случаи, когато симптомите изчезнат и шпру-подобна ентеропатия е доказана с биопсия, лечението с олмесартан медоксомил не трябва да се започва отново.

Етнически особености

Подобно на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на олмесартан медоксомил върху кръвното налягане при чернокожи пациенти е по-слаб, в сравнение с останалите пациенти, което най-вероятно се обяснява с ниските нива на ренин при чернокожите хипертензивни пациенти.

Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт, може да доведе до положителен резултат при анти-допинг тест.

Бременност

Прилагането на ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIA) не трябва да започва по време на бременност. Освен, ако продължителната терапия с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIA) не се смята за жизнено необходима, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIA) трябва незабавно да се преустанови и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

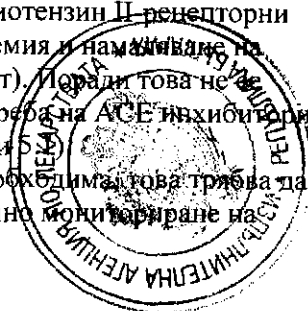
Както при всяко антихипертензивно лекарство, силното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или атеросклероза на мозъчните съдове може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

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 тези с такава анамнеза.

При употребата на тиазидни диуретици се съобщават екзацербации или активиране на лупус еритематодес.

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.3). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



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

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).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид:

Едновременно приложение не се препоръчва с

Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин- II рецепторни антагонисти е наблюдавано обратимо повишение на серумния литий и токсичността му. Освен това, бъбречният клирънс на литий се редуцира от тиазиди и в резултат на това рискът от литиева токсичност се повишава. Ето защо не се препоръчва едновременното приложение на литий с комбинациите олмесартан медоксомил /хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

Едновременната употреба изисква повишено внимание

Баклофен:

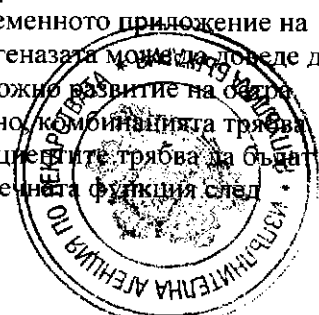
Може да настъпи засилване на антихипертензивното действие.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти:

Когато ангиотензин II рецепторните антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ)(напр. селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и лекарства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно развитие на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Следователно, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Едновременната употреба, която да бъде взета под внимание



Амифостин:

Може да настъпи potenziране на антихипертензивния ефект.

Други антихипертензивни лекарства:

Може да се засили понижаващия кръвното налягане ефект на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти:

Може да настъпи potenziране на ортостатичната хипотония.

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил:

Едновременната употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, повлияващи 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 се предписва в комбинация с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониторинг на плазмените нива на калий.

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

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).

Колесевелам, лекарство, което се свързва с жлъчните киселини

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

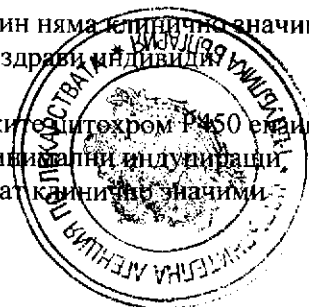
Допълнителна информация

След лечение с антиациди (алуминиево-магнезиев хидроксид) са наблюдава 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 и 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 екзими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ин витро, и няма или има минимални индукционни ефекти при плъхове върху действието на цитохром Р450. Не се очакват клинично значими



взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизирани от посочените по-горе ензими на цитохром P450.

Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид:

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий:

Калий-понижаващия 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, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Затова не се препоръчва едновременното им приложение.

Едновременното приложение, което изисква повишено внимание

Калциеви соли:

Тиазидните диуретици могат да повишат серумните нива на калций, поради намалена екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, серумните нива на калций трябва да бъдат проследявани 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 могат да благоприятстват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушенията на калий в серума:

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато се прилага олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти, които се повлияват от промяната в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и следните torsades de pointes (камерна тахикардия) - индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици). Хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

- Клас IA антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуороперазин, циаметазин, сулпирид, султоприд, амисулпирид, триаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV).

Недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин):

Ефектът на недеполяризиращите скелетни мускулни релаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден):

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

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарства 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:

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да бъде засилен от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадrenalин):

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

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

Може да се наложи корекция на дозировката на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на пикочната киселина в серума. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазиди може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин:

Тиазидите могат да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Цитотоксични агенти (напр. циклофосфамид, метотрексат):

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

Салицилати:

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

Метилдопа:

Налице са изолирани съобщения за хемолитична анемия, настъпващи при едновременна употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин:

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

Тетрациклини:

Едновременното приложение на тетрациклини и тиазиди повишава риска от тетрациклин-индуцираното повишаване на уреята. Това взаимодействие вероятно не се отнася за доксициклин.

4.6 Фиртилитет, бременост и кърмене

Бременност (виж раздел 4.3)

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран продукт по време на бременност, употребата на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказано по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил



Използването на АПРА не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан е противопоказано през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА), може да се предположат подобни рискове и за този клас активни вещества. Ако продължаващата терапия с АПРА се счита за необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АПРА през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (отслабена бъбречна функция, олигохидрамниони, забавяне на осификацията на черепа) и токсичност върху новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също 5.3).

Ако има експозиция на АПРА от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа. Кърмачетата, чиито майки са приемали АПРА, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вижте също точка 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

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

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Съдейки по фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампися 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, когато не може да се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Олмесартан медоксомил

Тъй като няма налична информация относно използването на Ко-Олиместра по време на кърменето, Ко-Олиместра не се препоръчва и алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърменето, е за предпочитане, особено при кърмещи новородено или недоносено дете.

Хидрохлоротиазид:

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

Употребата на Ко-Олиместра не се препоръчва през периода на кърмене. Ако Ко-Олиместра се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Виене на свят или умора могат да се появят при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, които могат да нарушат способността да се реагира.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Хидрохлоротиазид може да предизвика или засили отделянето на течности, което може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

При клинични проучвания, включващи 1155 пациенти, лекувани с комбинации олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в дози на 20 mg /12,5 mg или 20 mg /25 mg и 466 пациенти, лекувани с плацебо за период до 21 месеца, общата честота на нежелани събития при комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е била сходна с тази на плацебо. Спиране на лечението поради нежелани събития, е също подобно за олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg /12,5 mg – 20 mg /25 mg (2%) и плацебо (3%). Честотата на нежеланите лекарствени реакции при олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в сравнение с плацебо не са свързани с възрастта (<65 години в сравнение с ≥ 65 години), пол или раса, въпреки че честотата на виене на свят има известно увеличение при пациенти на възраст ≥ 75 години.

Освен това, безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид, като комбинация от високи дози е изследвана при клинични проучвания при 3709 пациенти, получаващи олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид във високи дози 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.

Нежеланите реакции от олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид в клинични проучвания, проучвания за безопасност след издаването на разрешението за употреба и спонтанни съобщения са обобщени в таблицата по-долу, както и нежеланите реакции от индивидуалните компоненти олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, на базата на познатия профил на безопасност на тези вещества.

Следната терминология е използвани с цел да се класифицират нежеланите 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 ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

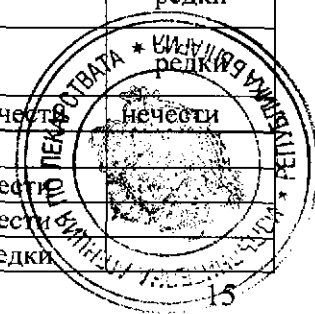
MedDRA Система орган клас	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинации олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид	Олмесартан	НСТЗ
Инфекции и инфекстации	Сиаладенит			редки
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) ¹			неизвестна честота
Нарушения на	Апластична анемия			редки



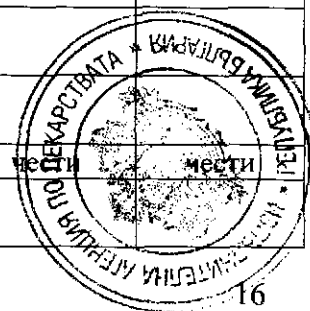
кръвта и лимфната система	Потискане на костния мозък			редки
	Хемолитична анемия			редки
	Левкопения			редки
	Неутропения/Агранулоцитоза			редки
	Тромбоцитопения		нечести	редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		нечести	нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия			нечести
	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
Психиатрични нарушения	Апатия			редки
	Депресия			редки
	Безпокойство			редки
	Нарушения на съня			редки
Нарушения на нервната система	Състояние на обърканост			чести
	Конвулсии			редки
	Нарушения в съзнанието (като загуба на съзнание)	редки		
	Замайване/примаяване	чести	чести	чести
	Главоболие	чести	чести	редки
	Загуба на апетит			нечести
	Парестезия			редки
	Замайване при изправяне	нечести		
	Сънливост	нечести		
Нарушения на очите	Синкоп	нечести		
	Намалено слзоотделяне			редки
	Временно замъгляване на зрението			
	Влошаване на съществуващо късогледство			нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Ксантопсия			редки
	Вертиго	нечести	нечести	редки
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		нечести	
	Сърдечни аритмии			редки
	Палпитации	нечести		



Съдови нарушения	Емболизъм			редки
	Хипотония	нечести	редки	
	Некротичен ангиит (васкулит, кожен васкулит)			редки
	Ортостатична хипотония	нечести		нечести
	Тромбози			редки
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Бронхит		чести	
	Кашлица	нечести	чести	
	Диспнея			редки
	Интерстициална пневмония			редки
	Фарингит		чести	
	Пулмонарен едем			редки
	Респираторен дистрес			нечести
	Ринит		чести	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	нечести	чести	чести
	Запек			чести
	Диария	нечести	чести	чести
	Диспепсия	нечести	чести	
	Дразнене на стомаха			чести
	Гастроентерит		чести	
	Метеоризъм			чести
	Гадене	нечести	чести	чести
	Панкреатит			редки
	Паралитичен илеус			много редки
	Повръщане	нечести	нечести	чести
	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		много редки	
Хепато-билиарни нарушения	Остър холецистит			редки
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит		нечести	
	Анафилактична кожна реакция			редки
	Ангиоедем	редки	редки	
	Кожни реакции, подобни на лупус еритематодес			редки
	Екзема	нечести		
	Еритема			нечести
	Екзантема		нечести	
	Реакции на фоточувствителност			нечести
	Пруритус		нечести	нечести
	Пурпура			нечести
	Обрив	нечести	нечести	нечести
	Реактивиране на кожен лупус еритематодес			редки
	Токсична епидермална некролиза			
	Уртикария	редки	нечести	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и	Артралгия	нечести		
	Артрит		чести	
	Болки в гърба	нечести	чести	
	Мускулни спазми	нечести	редки	



съединителната тъкан	Мускулна слабост			редки
	Миалгия	нечести	нечести	
	Болка в крайниците	нечести		
	парези			редки
	Скелетни болки		чести	
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 репродуктивната 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	
	Физическо неразположение	редки	нечести	
	Болка		чести	
	Периферен едем	чести	чести	
	Слабост	нечести		
Изследвания	Повишаване на аланин трансферазата	нечести		
	Повишаване на аспартат аминотрансферазата	нечести		
	Повишаване на калций в кръвта	нечести		
	Повишаване на креатинин в кръвта	нечести	редки	чести
	Повишаване на креатинин фосфокиназата в кръвта		чести	
	Повишаване на глюкозата в кръвта	нечести		
	Понижаване на хематокрит в кръвта	редки		
	Понижаване на хемоглобина в кръвта	редки		
	Повишаване на липидите в кръвта	нечести		
	Понижаване на калций в кръвта	нечести		
	Повишаване на калий в кръвта	нечести		
	Повишаване на уреа в кръвта	нечести	чести	
	Повишаване на карбамиден азот в кръвта	редки		



	Повишена пикочна киселина в кръвта	редки		
	Повишаване на гама глутамил трансфераза	нечести		
	Повишаване на чернодробните ензими.		чести	

¹ 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).

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани по време с приема на ангиотензин II рецепторни блокери. Причинно-следствена връзка, обаче, не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за ефектите или лечението при предозиране на комбинациите олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да се следи отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Мерките зависят от времето на приемането и тежестта на симптомите. Предлагащите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечението на предозиране. Серумните електролити и креатинин трябва да бъдат проследявани по-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 на олмесартан медоксомил се очаква да бъдат хипотония и тахикардия, може да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат от прекомерна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозирането са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да предизвика сърдечни аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарствени продукти.

Няма налична информация дали олмесартан и хидрохлоротиазид могат да се отстранят чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: E09DA08.

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Ко-Олиместра е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията на тези съставки има адитивен



антихипертензивен ефект, като понижава артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите по-отделно.

Дозирането веднъж дневно на Ко-Олиместра осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане над 24-часовия дозов интервал.

Олмесартан медоксомил е перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата на хипертонията.

Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулация на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и на бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му към рецептора на AT₁ в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на рецепторите на ангиотензин II (AT₁) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

При хипертония олмесартан медоксомил причинява дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибанд хипертония след бързо преустановяване на лечението.

След еднократно дневно приложение при пациенти с хипертония, олмесартан медоксомил води до ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане през 24-часовия дозов интервал. Еднократното дневно дозиране води до сходно понижаване на артериалното налягане както и двукратното дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение максималното понижаване на артериално налягане се достига за 8 седмици след започване на лечението, въпреки че значителна част от понижаващия артериалното налягане ефект вече се наблюдава след 2-седмично лечение.

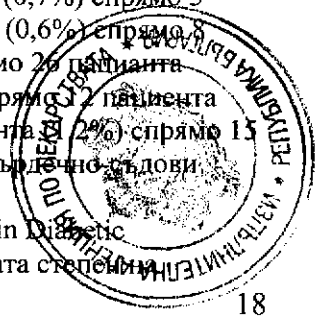
Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболеваемостта е все още неизвестен.

Рандомизирано клинично проучване (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4 447 пациенти с диабет тип II, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор изследва дали лечението с олмесартан би могло да забави появата на микроалбуминурия. 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 ACE-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери.

За първичната крайна цел проучването показва значително намаляване на времето за поява на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

За вторичните крайни цели, сърдечно-съдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3% при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечно-съдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 3 (0,1%) пациента), въпреки сходните нива на нефатален инсулт (14 пациента (0,6%) спрямо 8 пациента (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациента (0,8%) спрямо 26 пациента (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечно-съдовата (11 пациента (0,5%) спрямо 12 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациента (2%) спрямо 15 пациента (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на



бъбречна болест при диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип II с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и АСЕ-инхибитори.

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

Хидрохлоротиазид е тиазиден инхибитор. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е изяснен напълно.

Тиазидите повлияват тубулните механизми на бъбреците за реабсорбция на електролити, 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 увеличение на отделянето в урината на калий и бикарбонати и намаляване на нивата на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка се медира от ангиотензин II и затова едновременно приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист има тенденция да намали загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици. При приложение на хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва около 4 часа след приема, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Епидемиологичните проучвания са показали, че при дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид монотерапия се намаляват риска от сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид има адитивно действие върху понижаване на кръвното налягане, което превишава това 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 систолно/диастолно кръвното налягане с минимума от 12/7 mmHg, и 16/9 mmHg, съответно в сравнение с плацебо.

Възрастта и полът не оказват клинично значим ефект върху отговора от лечението с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид комбинирана терапия.

Приложението на 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид при пациенти, които са недостатъчно контролирани с монотерапия с олмесартан медоксомил 20 mg дава допълнително понижаване на 24-часовото систолно/диастолно артериално налягане в сравнение с изходните стойности, измерени при амбулаторно мониториране на артериалното налягане от 7/5 mmHg и 12/7 mmHg, съответно, в сравнение с монотерапия с олмесартан медоксомил. Допълнителното понижаване на средните стойности на систолното/диастолно артериално налягане в сравнение с началото, са измерени условно, и са 11/10 mmHg, и 16/11 mmHg, съответно.

Ефективността на комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се поддържа при продължително (една година) лечение. Спирането на лечението с олмесартан

медоксомил, със или без съпътстваща терапия с хидрохлоротиазид, не е довело до ребаунд хипертония.

Ефектите на комбинацията с фиксирани дози олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост засега са неизвестни.

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

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 АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

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

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

АСЕ 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 АСЕ 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.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил:

Олмесартан медоксомил е пролекарство. При резорбиране от гастроинтестиналният тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в червата.



лигавица и в порталното кръвообращение. В плазмата или екскретите не се открива активност на интактен олмесартан медоксомил или интактни странични вериги на медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан, приложен под формата на таблетки е 25,6 %.

Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват почти линейно с нарастващи еднократни 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 полово-зависими разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените белтъци (99,7 %). Въпреки това, възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на олмесартан с други лекарства, свързващи се във висока степен с плазмените белтъци, чрез изместване от местата за свързване, е ниска. Това 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 малък (16-29 l).

Хидрохлоротиазид

След перорално приложение на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в комбинация, средното време на пиковите концентрации на хидрохлоротиазид е от 1,5 до 2 часа след приема. Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини 68% и има обем на разпределение 0,83 - 1,14 l/kg.

Биотрансформация и екскреция

Олмесартан медоксомил

Обикновено общият плазмен клирънс е 1,3 l/h (CV, 19 %) и е сравнително малък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След еднократно перорално приложение на белязан с С-олмесартан медоксомил, 10-16 % от радиоактивността се открива в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението), а остатъкът от откритата радиоактивност се екскретира във фецеса. Имайки предвид системната наличност от 25,6 %, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира и чрез бъбречна екскреция (около 40 %) и чрез хепато-билиарна екскреция (около 60 %). Цялото количество радиоактивност е идентифицирано като олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентерохепталният метаболизъм на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозране. Равновесните стационарни плазмени концентрации се достигат след първите няколко дози и след 14 дни многократно дозиране не се наблюдава допълнителна акумулация. Бъбречният клирънс е около 0,5 - 0,7 l/h и е независим от дозата.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти изцяло в непроменена форма. Приблизително 60% от перорално приложената доза се елиминира в урината в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е 10 – 15 часа.

Комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид



Системната наличност на хидрохлоротиазид се намалява с около 20% при едновременно приложение 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 групи

Пациенти в старческа възраст (над 65 години):

При хипертоници, AUC на олмесартан в равновесно състояние се увеличава с около 35 % при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44 % при много възрастни пациенти (≥ 75 години), в сравнение с по-млади пациенти (виж точка 4.2).

Ограничените данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се намалява, както при здрави така и при хипертонични пациенти в старческа възраст, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане:

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

Времето на полуживот на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане:

След еднократно перорално приложение на олмесартан при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, AUC на олмесартан в равновесно състояние се увеличава с 6 %, съответно 65 %, в сравнение със съответните здрави контроли. 2 часа след приложение, несвързаният олмесартан при здрави контроли, при пациенти с леко нарушена и при пациенти с умерено нарушена чернодробна функция са съответно 0,26 %, 0,34 % и 0,41 %. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е също с 65% по-висока, в сравнение със съответните здрави контроли. Средните стойности на C_{max} са сходни при пациенти с чернодробно увреждане или при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вж. 4.2, 4.4).

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

Лекарствени взаимодействия

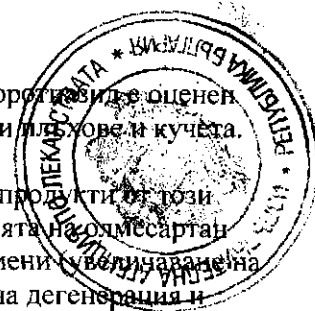
Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави хора е довело до 28% намаление на C_{max} и 39% намаление на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти - 4% и 15% намаление на C_{max} и AUC съответно, са наблюдавани, ако олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан е бил намален с 50 - 52%, независимо от това дали се прилага едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Що се отнася до всяко едно от отделните вещества и другите лекарствени продукти от този клас, основният токсикологичен прицелен орган са бъбреците. Комбинацията на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква функционални бъбречни промени (увеличаване на серумната урея и на серумния креатинин). Високи дози причиняват тубулна дегенерация и



регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна в бъбречната хемодинамика (намалена бъбречна перфузия в резултат от хипотония с тубулна хипоксия и тубулна дегенерация на клетките). В допълнение комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и намаляване на теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти също са били наблюдавани и за други AT_1 рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори и те изглежда са били причинени от фармакологичното действие на високи дози на олмесартан медоксомил и изглежда да не е свързани с хората в рамките на препоръчаните терапевтични дози.

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

Канцерогенният потенциал на комбинацията на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид не е изследвана, тъй като няма доказателства за канцерогенни ефекти на двата отделни компонента в условията на клинична употреба.

Няма доказателства за тератогенност при мишки или плъхове, третирани с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Както се очаква от този клас лекарствен продукт, фетална токсичност е наблюдавана при плъхове, което е видно от значително намаленото фетално телесно тегло, при лечение с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид по време на бременността (вж. точки 4.3, 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат (E470b)

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)

Поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран

Макрогол 3000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Блистери (OPA/Al/PVC фолио, Al фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки в картонена кутия.

Не всички опаковки може да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всички неизползвани продукти или отпадни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Олиместра 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20120427

Ко-Олиместра 20 mg/25 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20120426

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

Дата на първо разрешаване: 23.08.2012

Дата на последно подновяване: 15.05.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

