ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОЛМЕТЕК ПЛЮС

(OLMETEC PLUS)

Склад:

діючі речовини: олмесартану медоксоміл; гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

або олмесартану медоксомілу 20 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг;

або олмесартану медоксомілу 40 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

або олмесартану медоксомілу 40 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза малозаміщена; лактоза, моногідрат; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат;

плівкова оболонка: Опадрай О2А22352 або Опадрай О2А24576, що містить:

гідроксипропілметилцелюлозу 2910, тальк, титану діоксид (Е171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 20 мг/12,5 мг: червоно-жовті, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром 8,5 мм, з написом «С22» на одному боці;

для дозування 20 мг/25 мг: рожеві, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром 8,5 мм, з написом «С24» на одному боці;

для дозування 40 мг/12,5 мг: червоно-жовті, овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром 15×7 мм, з написом «С23» на одному боці;

для дозування 40 мг/25 мг: рожеві, овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром 15×7 мм, з написом «С25» на одному боці.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на ренін-ангіотензивну систему. Блокатори рецепторів ангіотензину II , комбінації. Блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики. Код АТХ С09D А08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Олметек плюс є комбінованим лікарським засобом блокатора рецепторів ангіотензину II олмесартану медоксомілу та тіазидного діуретика гідрохлоротіазиду. Комбінація цих компонентів чинить адитивну антигіпертензивну дію, внаслідок чого артеріальний тиск знижується сильніше, ніж при застосуванні кожного з компонентів окремо.

Прийом лікарського засобу Олметек плюс 1 раз на добу забезпечує ефективне та м'яке зниження артеріального тиску на 24 години до наступного прийому.

Олмесартану медоксоміл

Олмесартану медоксоміл – це селективний блокатор рецепторів ангіотензину II (типу AT_1), призначений для застосування всередину. Ангіотензин II – основний вазоактивний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, який відіграє важливу роль у патофізіології артеріальної гіпертензії. Він спричинює звуження судин, індукує синтез та секрецію альдостерону, стимулює серцеву діяльність та реабсорбцію натрію нирками. Олмесартан пригнічує ефекти ангіотензину II, спрямовані на звуження судин та секрецію альдостерону, блокуючи AT_1-рецептор у тканинах, у тому числі в гладкій мускулатурі судин та в надниркових залозах. Дія олмесартану не залежить від джерела або шляху синтезу ангіотензину II. Селективне зв'язування олмесартану з AT_1-рецепторами ангіотензину II призводить до підвищення рівня реніну та концентрації ангіотензину I та ангіотензину II в плазмі крові, а також до певного зниження концентрації альдостерону в плазмі крові.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією олмесартану медоксоміл забезпечує стійке зниження артеріального тиску, ступінь якого залежить від дози. Ознак артеріальної гіпотензії після першого застосування (ефекту «першої дози»), тахіфілаксії на тлі тривалого застосування та рикошетної артеріальної гіпертензії після різкої відміни лікарського засобу виявлено не було. Прийом 1 раз на добу олмесартану медоксомілу забезпечує ефективне та м'яке зниження артеріального тиску протягом 24 годин до наступного прийому. При застосуванні лікарського засобу 1 раз на добу його антигіпертензивний ефект був приблизно таким самим, що і в результаті його застосування двічі на добу в тій самій добовій дозі.

У разі безперервного лікування максимальне зниження артеріального тиску досягається через 8 тижнів після початку лікування; при цьому істотний антигіпертензивний ефект спостерігається вже через 2 тижні лікування.

Вплив олмесартану медоксомілу на смертність та частоту ускладнень не встановлений. Рандомізоване дослідження застосування олмесартану для профілактики діабетичної мікроальбумінурії (ROADMAP), проведене за участю 4447 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з нормальним рівнем альбумінурії і як мінімум одним додатковим фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань, проводилося з метою з'ясувати, чи може терапія олмесартаном затримати час появи мікроальбумінурії. Під час середнього періоду відстеження тривалістю 3,2 року пацієнти отримували олмесартан або плацебо на додаток до інших антигіпертензивних засобів, за винятком інгібіторів АПФ або БРА.

У первинній кінцевій точці дослідження було продемонстровано значне зниження ризику появи мікроальбумінурії при застосуванні олмесартану. Після коригування відмінностей за показниками артеріального тиску таке зниження ризику перестало бути статистично значущим. У 8,2 % (у 178 з 2160) пацієнтів групи олмесартану і у 9,8 % (у 210 з 2139) − групи плацебо розвинулася мікроальбумінурія.

У вторинній кінцевій точці серцево-судинні явища відзначалися у 96 пацієнтів (4,3 %), які отримували олмесартан, і у 94 пацієнтів (4,2 %), які отримували плацебо. Частота смерті від серцево-судинних захворювань була вищою в групі олмесартану, ніж у групі плацебо (15 пацієнтів (0,7 %) і 3 пацієнти (0,1 %)), незважаючи на подібну частоту виникнення інсульту без летального наслідку (14 пацієнтів (0,6 %) і 8 пацієнтів (0,4 %)), інфаркту міокарда без летального наслідку (17 пацієнтів (0,8 %) і 26 пацієнтів (1,2 %)) та смерті, не пов’язаної з серцево-судинними причинами (11 пацієнтів (0,5 %) і 12 пацієнтів (0,5 %)). Загальний показник смертності у групі олмесартану був чисельно більш високим (26 пацієнтів (1,2 %) і 15 пацієнтів (0,7 %)), головним чином, за рахунок більш високої смертності із серцево-судинних причин.

У випробуванні ORIENT (The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) вивчали вплив олмесартану на результат ниркових і серцево-судинних захворювань у 577 рандомізованих в Японії і в Китаї пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і яскраво вираженою нефропатією. Під час середнього періоду відстеження тривалістю 3,1 року пацієнти отримували олмесартан або плацебо на додаток до інших антигіпертензивних засобів, включаючи інгібітори АПФ.

Первинна об’єднана кінцева точка (час першої появи подвоєння сироваткового креатиніну, ниркові захворювання в термінальній стадії, смерть з усіх причин) була досягнута у 116 пацієнтів групи олмесартану (41,1 %) і у 129 пацієнтів, які отримували плацебо (45,4 %) (HR 0,97 (95 % ДІ від 0,75 до 1,24); p = 0,791). Вторинна об’єднана серцево-судинна кінцева точка була досягнута у 40 пацієнтів, які отримували олмесартан (14,2 %), і у 53 пацієнтів, які отримували плацебо (18,7 %). Ця об’єднана серцево-судинна кінцева точка включала смерть внаслідок серцево-судинних захворювань у 10 (3,5 %) пацієнтів, які отримували олмесартан, і у 3 (1,1 %) пацієнтів, які отримували плацебо; загальний показник смертності дорівнював 19 (6,7 %) і 20 (7,0 %), інсульт без летального результату – 8 (2,8 %) та 11 (3,9 %), нелетальний інфаркт міокарда – 3 (1,1 %) і 7 (2,5 %) відповідно.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків повністю не вивчений. Тіазиди впливають на реабсорбцію електролітів у ниркових канальцях, тим самим посилюючи екскрецію натрію та хлориду (приблизно на однаковому рівні). Діючи як діуретик, гідрохлоротіазид зменшує об’єм плазми крові, внаслідок чого підвищується активність реніну в плазмі крові та секреція альдостерону, збільшуються втрати калію та бікарбонату із сечею та знижується їхня концентрація в сироватці. Оскільки зв’язок між рівнем реніну та секрецією альдостерону опосередковується ангіотензином II, на тлі застосування гідрохлоротіазиду в комбінації з блокатором рецепторів ангіотензину II втрати калію із сечею під дією тіазидних діуретиків можуть знижуватися. При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез настає приблизно через 2 години після прийому, максимальний ефект досягається приблизно через 4 години, а дія зберігається впродовж 6–12 годин.

За даними епідеміологічних досліджень, тривале застосування гідрохлоротіазиду як засобу монотерапії сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень та смерті від них.

Клінічна ефективність та безпека.

Комбінована терапія олмесартану медоксомілом та гідрохлоротіазидом.

При комбінованій терапії олмесартану медоксомілом та гідрохлоротіазидом антигіпертензивний ефект адитивно посилюється і, як правило, перевищує ефекти кожного з компонентів окремо. За об'єднаними даними плацебо-контрольованих досліджень, у результаті застосування олмесартану медоксомілу/гідрохлоротіазиду в дозах 20/12,5 мг та 20/25 мг середнє зниження систолічного/діастолічного артеріального тиску наприкінці інтервалу дозування (з корекцією на ефект плацебо) становило відповідно до -12/-7 мм рт. ст. та -16/-9 мм рт. ст. Вік та стать пацієнта клінічно значущого впливу на ефективність комбінованої терапії олмесартану медоксомілом та гідрохлоротіазидом не виявляли.

При застосуванні гідрохлоротіазиду у дозах 12,5 мг та 25 мг у пацієнтів, у яких ефективність монотерапії олмесартану медоксомілом у дозі 20 мг була недостатньою, спостерігалося додаткове зниження середньодобового систолічного/діастолічного артеріального тиску, який вимірюється шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску (на -7/-5 мм рт. ст. та -12/-7 мм рт. ст. порівняно з початковими значеннями, досягнутими в результаті монотерапії олмесартану медоксомілом). При вимірюванні артеріального тиску традиційним методом додаткове зниження середнього систолічного/діастолічного артеріального тиску наприкінці інтервалу дозування становило відповідно до -11/-10 мм рт. ст. та -16/-11 мм рт. ст. (порівняно з початковими значеннями).

Комбінована терапія олмесартану медоксомілом та гідрохлоротіазидом залишалася ефективною впродовж тривалого періоду лікування (1 рік). У разі відміни олмесартану медоксомілу (який застосовувався як у комбінації з гідрохлоротіазидом, так і окремо) рикошетної артеріальної гіпертензії не спостерігалося.

Вплив комбінованого лікарського засобу олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду на серцево-судинні ускладнення і смертність від них на сьогодні невідомий.

Гідрохлоротіазид

Немеланомний рак шкіри.

За доступними даними епідеміологічних досліджень, існує кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та розвитком немеланомного раку шкіри. Зафіксовано 71 533 випадки базальноклітинного раку шкіри та 8 629 випадків плоскоклітинного раку шкіри у дослідженні за участю 1 430 833 та 172 462 осіб відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (≥ 50 000 мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 1,29 (95 % ДІ: 1,23–1,35) для базальноклітинного раку шкіри та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для плоскоклітинного раку шкіри. Спостерігався чіткий вплив кумулятивної дози як при базальноклітинному раку шкіри, так і при плоскоклітинному раку шкіри. Інше дослідження показало можливий зв'язок між виникненням раку губ (плоскоклітинний рак шкіри) та експозицією гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ у дослідженні за участю 63 067 осіб, з використанням стратегії вибірки ризику. Вплив кумулятивної дози було продемонстровано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), з підвищенням цього коефіцієнта до 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високої дози (~25 000 мг) та до 7,7 (5,7–10,5) при використанні найбільшої кумулятивної дози (~100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»). *Інша інформація.*

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних, рандомізованих, контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і в комбінації з Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжується ознаками ураження органу-мішені. VA NEPHRON-D являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією. Дослідження не виявили значимого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на смертність від них, тоді як у порівнянні з монотерапією підвищився ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) являло собою дослідження, проведене з метою виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинними захворюваннями або обома захворюваннями. Це дослідження було перервано раніше у зв’язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань і виникнення інсульту були частішими в групі, що приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо, та повідомлення про небажані явища і серйозні небажані явища (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) були частішими в групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл.

Олмесартану медоксоміл

Олмесартану медоксоміл – це проліки. Він швидко перетворюється на фармакологічно активний метаболіт олмесартан під дією естераз у слизовій оболонці кишечнику та в портальній крові під час всмоктування з травного тракту. Ані у плазмі, ані в продуктах виділення олмесартану медоксоміл або бокова медоксомільна група у незміненому стані не виявлялися. Середня абсолютна біодоступність олмесартану у формі таблеток становила 25,6 %. Середня максимальна концентрація (C_{max}) олмесартану в плазмі крові досягається приблизно через 2 години після застосування всередину. Після одноразового прийому всередину до 80 мг олмесартану його концентрація в плазмі збільшується приблизно пропорційно дозі. Їжа чинить мінімальний вплив на біодоступність олмесартану, тому олмесартану медоксоміл можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці олмесартану залежно від статі пацієнта не виявлено. Олмесартан активно зв’язується з білками плазми (99,7 %), проте ризик клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами внаслідок конкуренції за зв’язування з білками плазми невеликий (підтвердження тому – відсутність клінічно значущої взаємодії між олмесартану медоксомілом та варфарином). З клітинами крові олмесартан зв’язується незначною мірою. Середній об’єм розподілу після внутрішньовенного введення невеликий (16–29 л).

Гідрохлоротіазид

У разі застосування всередину олмесартану медоксомілу в комбінації з гідрохлоротіазидом медіана часу досягнення C_{max} гідрохлоротіазиду в плазмі крові становила 1,5–2 години. Гідрохлоротіазид зв'язується з білками плазми на 68 %, а його уявний об'єм розподілу становить 0,83–1,14 л/кг.

Біотрансформація та елімінація

Олмесартану медоксоміл.

Сумарний плазмовий кліренс олмесартану становить приблизно 1,3 л/годину (коефіцієнт варіації 19 %) та порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 90 л/годину) відносно невисокий. Після одноразового застосування всередину олмесартану медоксомілу, міченого ізотопом ^{14}C, 10–16 % радіоактивної мітки виявлялися в сечі (велика частина – впродовж 24 годин після прийому), решта виявлялася в калі. З огляду на те, що системна біодоступність лікарського засобу становить 25,6 %, можна розрахувати, що олмесартан, який всмоктався, виводиться як нирками (приблизно 40 %), так і гепатобіліарною системою (приблизно 60 %). Вся радіоактивна мітка, виявлена у продуктах виділення, знаходилася у складі олмесартану. Інших значущих метаболітів виявлено не було. У кишково-печінковому кругообігу олмесартан участі практично не бере. Оскільки велика частина олмесартану виводиться з жовчю, застосовувати його пацієнтам з обструкцією жовчних проток протипоказано. Кінцевий період напіввиведення олмесартану після багаторазового застосування всередину змінюється в діапазоні від 10 до 15 годин. Стаціонарний стан досягався після перших кількох прийомів; після 14 днів багаторазового застосування подальшого накопичення лікарського засобу не спостерігалося. Нирковий кліренс становив приблизно 0,5-0,7 л/годину та від дози лікарського засобу не залежав.

Гідрохлоротіазид.

Гідрохлоротіазид в організмі людини не метаболізується та майже повністю виводиться в незміненому стані із сечею. Після застосування всередину приблизно 60 % дози виводиться в незміненому стані впродовж 48 годин. Нирковий кліренс становить приблизно 250–300 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення – близько 10–15 годин.

Комбінація олмесартану медоксомілу з гідрохлоротіазидом

У разі застосування гідрохлоротіазиду в комбінації з олмесартану медоксомілом системна біодоступність першого знижується приблизно на 20 %, проте подібне зниження не має клінічного значення. Фармакокінетика олмесартану у разі його застосування в комбінації з гідрохлоротіазидом не змінюється.

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

У пацієнтів літнього віку (65–75 років), хворих на артеріальну гіпертензію, площа під фармакокінетичною кривою (AUC) олмесартану в стаціонарному стані була приблизно на 35 % вищою, ніж у пацієнтів молодшого віку, а у пацієнтів віком ≥ 75 років – приблизно на 44 % вищою.

Зважаючи на наявні дані, можна вважати, що в осіб літнього віку (як здорових, так і хворих на артеріальну гіпертензію) системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових

добровольців.

Порушення функції нирок.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого, середнього та тяжкого ступеня AUC олмесартану в стаціонарному стані була відповідно на 62 %, 82 % та 179 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Максимальна доза олмесартану медоксомілу для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) становить 20 мг олмесартану медоксомілу 1 раз на добу. Протипоказано застосування лікарського засобу у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг у пацієнтів з порушенням функції нирок, та лікарського засобу у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг у пацієнтів тільки з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Період напіввиведення гідрохлоротіазиду у пацієнтів з порушеннями функції нирок збільшений.

Порушення функції печінки

Лікарський засіб у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг слід застосовувати з обережністю пацієнтам із легким та помірним порушенням функції печінки.

Після одноразового застосування всередину показник AUC олмесартану у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості був відповідно на 6 % та 65 % вищим, ніж у здорових добровольців контрольної групи з такими самими демографічними показниками. У здорових добровольців та у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості незв’язана фракція олмесартану через 2 години після прийому становила відповідно до 0,26 %, 0,34 % та 0,41 %. Після багаторазового застосування середній показник AUC олмесартану у пацієнтів з порушеннями функції печінки середнього ступеня тяжкості був на 65 % вищою, ніж у здорових добровольців контрольної групи з такими самими демографічними показниками. Значення C_{max} олмесартану у пацієнтів з порушеннями функції печінки та здорових добровольців були схожими. Пацієнтам із порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості рекомендується початкова доза олмесартану медоксомілу 10 мг один раз на добу, максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг один раз на добу. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки ефективність олмесартану медоксомілу не визначена. На фармакокінетику гідрохлоротіазиду порушення функції печінки істотно не впливали.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Лікарський засіб колесевелам, що зв’язує жовчні кислоти.

Одночасний прийом 40 мг олмесартану медоксомілу і 3750 мг колесевеламу гідрохлориду у здорових добровольців призводив до зниження C_{max} та AUC олмесартану відповідно на 28 % і 39 %. Менший вплив, зниження C_{max} і AUC на 4 % і 15 % відповідно, спостерігався, коли олмесартану медоксоміл приймали за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду. Час напіввиведення олмесартану знижувався на 50–52 % незалежно від того, застосовувалися препарати спільно чи прийом олмесартану відбувався за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду.

Доклінічні дані з безпеки.

Токсичний вплив комбінації олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду оцінювали у дослідженнях із багаторазовим пероральним введенням лікарського засобу щурам та собакам (до 6 місяців).

Як і при застосуванні лікарського засобу окремо, так і у разі застосування з іншими лікарськими засобами того ж класу, токсичний вплив такої комбінації направлений головним чином на нирки. На фоні застосування комбінації олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду спостерігались функціональні зміни в нирках (підвищення азоту сечовини та креатиніну сироватки). У щурів та собак, яким застосовували комбінацію з високими дозами компонентів, спостерігались дегенерація і регенерація нирок, можливо, через порушення ниркової гемодинаміки (зниження ниркового кровотоку внаслідок артеріальної гіпотензії у поєднанні з гіпоксією та дегенерацією канальцевих клітин). Крім того, застосування комбінації олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду призводило до зниження показників еритроцитів (числа еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту) та зменшення маси серця у щурів. Такі результати спостерігалися і у разі застосування інших блокаторів AT_1-рецепторів та інгібіторів АПФ. Ймовірно, вони зумовлені фармакологічною дією олмесартану медоксомілу у високих дозах і не спостерігаються у разі застосування лікарського засобу у рекомендованих терапевтичних дозах.

У дослідженнях генотоксичного впливу комбінації олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду, а також цих компонентів окремо жодних ознак клінічно значущої генотоксичності не було виявлено.

Канцерогенний вплив комбінації олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду не вивчався, оскільки в клінічній практиці ознак канцерогенного впливу окремих компонентів лікарського засобу не було виявлено.

У мишей та щурів, яким застосовували олмесартану медоксоміл у комбінації з гідрохлоротіазидом, ознак тератогенного впливу не було виявлено. Як і слід було очікувати для лікарських засобів цього класу, у щурів, яким застосовували комбінацію олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду під час вагітності, спостерігалася токсична дія на плід, що виявлялася в значному зниженні маси тіла плода (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Комбінований препарат Олметек плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів).

- Тільки тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) – для лікарського засобу у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг / Порушення функції нирок – для лікарського засобу у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг.

- Стійка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія.

- Тяжкі порушення функції печінки, холестаз та обструктивні захворювання жовчних шляхів – для лікарського засобу у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг /Помірні та тяжкі порушення функції печінки, холестаз і обструктивні розлади жовчних шляхів – для лікарського засобу у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг.

- Вагітність або планування вагітності.

Сумісне застосування лікарського засобу Олметек плюс і лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційно можливі взаємодії, пов'язані із застосуванням як олмесартану медоксомілу, так і гідрохлоротіазиду.

Одночасне застосування не рекомендується.

Препарати літію.

При одночасному застосуванні препаратів літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та іноді з блокаторами рецепторів ангіотензину II спостерігалося оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та його токсичної дії. Крім того, за наявності тіазидів нирковий кліренс літію знижується, тому ризик його токсичної дії на тлі застосування гідрохлоротіазиду може збільшуватися. У зв'язку з цим застосування лікарського засобу Олметек плюс у поєднанні з літієм не рекомендується. У пацієнтів, яким ці препарати необхідно призначати одночасно, під час лікування слід ретельно контролювати концентрацію літію в сироватці.

Одночасне застосування, що вимагає обережності.

Баклофен.

Може посилюватися гіпотензивна дія.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

НПЗЗ (наприклад ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/добу), інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) можуть послаблювати антигіпертензивну дію тіазидних діуретиків та блокаторів рецепторів ангіотензину II. У деяких пацієнтів з порушеннями функції нирок (наприклад у зневоднених пацієнтів або пацієнтів літнього віку із захворюваннями нирок) на тлі застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II одночасно з препаратами, які інгібують

циклооксигеназу, ці порушення можуть посилюватися, зокрема, може виникати гостра ниркова недостатність, яка у більшості випадків має оборотний характер. Тому зазначені препарати в комбінації один з одним слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти при цьому повинні вживати достатню кількість рідини. Крім того, після початку комбінованої терапії та потім з регулярним інтервалом функцію нирок у пацієнтів потрібно контролювати.

Одночасне застосування, що вимагає особливої уваги.

Аміфостин.

Може посилюватися антигіпертензивна дія.

Інші гіпотензивні засоби

Антигіпертензивний ефект лікарського засобу Олметек плюс може посилюватися у разі його застосування одночасно з іншими препаратами, які знижують артеріальний тиск.

Етиловий спирт, барбітурати, наркотичні аналгетики та антидепресанти

Можуть посилитися прояви ортостатичної гіпотензії.

Потенційно можливі взаємодії з олмесартану медоксомілом

Одночасне застосування не рекомендується.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен

Дані клінічних випробувань показують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), пов’язана зі спільним застосуванням інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, призводить до підвищення частоти небажаних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), в порівнянні з використанням одного засобу, який діє на РААС.

Лікарські засоби, що впливають на концентрацію калію в крові

З огляду на досвід застосування інших лікарських засобів, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, концентрація калію в сироватці крові може збільшуватися при одночасному застосуванні калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію, калієвмісних замінників харчової солі та інших лікарських засобів, здатних підвищувати концентрацію калію в крові (таких як гепарин, інгібітори АПФ). При призначенні лікарського засобу Олметек плюс одночасно з препаратами, які впливають на рівень калію, рекомендується контролювати сироваткову концентрацію калію.

Лікарський засіб колесевелам, що зв’язує жовчні кислоти

Спільне застосування колесевеламу гідрохлориду, що зв’язує жовчні кислоти, зменшує системний вплив і пікову концентрацію олмесартану в плазмі, а також знижує період напіввиведення. Прийом олмесартану медоксомілу як мінімум за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду знижував ефект лікарської взаємодії. Слід розглянути можливість прийому олмесартану медоксомілу як мінімум за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду.

Додаткова інформація.

Відзначалося помірне зниження біодоступності олмесартану медоксомілу після лікування антацидами (магнію-алюмінію гідроксидом). Олмесартану медоксоміл не виявляє значного впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину або фармакокінетику дигоксину. У здорових добровольців, які приймали олмесартану медоксоміл одночасно з правастином, не відзначалося. У дослідженнях *in vitro* клінічно значущого пригнічення олмесартаном активності ізоферментів IA1/2, IIA6, IIC8/9, IIC19, IID6, IIE1 та IIIA4 цитохрому P450 у людини виявлено не було; відносно ізоферментів цитохрому P450 у тварин олмесартан або чинив незначну індукуючу дію, або не чинив жодної. Таким чином, клінічно значущих взаємодій між олмесартаном та лікарськими засобами, які метаболізуються за участю зазначених ізоферментів системи цитохрому P450, не очікується.

Потенційно можливі взаємодії з гідрохлоротіазидом.

Одночасне застосування не рекомендується.

Лікарські засоби, що впливають на концентрацію калію в крові.

Гіпокаліємічна дія гідрохлоротіазиду може посилюватися при його одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, що спричинюють втрату калію та гіпокаліємію (наприклад з калійуретичними діуретиками, проносними засобами, кортикостероїдами, АКТГ, амфотерицином, карбеноксолоном, пеніциліном G натрію та похідними саліцилової кислоти). Тому застосовувати гідрохлоротіазид одночасно з цими препаратами не рекомендується.

Одночасне застосування, що вимагає обережності.

Солі кальцію.

За рахунок уповільнення екскреції кальцію тіазидні діуретики можуть збільшувати його концентрацію в сироватці крові. Якщо необхідно застосовувати препарати кальцію, рівень його концентрації в сироватці потрібно контролювати, а дозу кальцію – відповідно коригувати.

Холестирамін та колестипол.

На тлі застосування аніонообмінних смол всмоктування гідрохлоротіазиду уповільнюється.

Серцеві глікозиди.

Застосування серцевих глікозидів призводить до того, що гіпокаліємія та гіпомагніємія, спричинені тіазидами, збільшують ризик аритмій.

Лікарські засоби, ефективність яких залежить від змін концентрації калію в сироватці крові. У разі застосування лікарського засобу Олметек плюс одночасно з лікарськими засобами, ефективність яких залежить від змін концентрації калію в сироватці крові (наприклад із серцевими глікозидами та антиаритмічними засобами), а також із препаратами, що спричинюють аритмію піруетного типу (шлуночкову тахікардію), у тому числі з деякими антиаритмічними засобами, рекомендується проводити регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові та ЕКГ. Це стосується таких лікарських засобів:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

- деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

- інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)

Гідрохлоротіазид може посилювати ефективність недеполяризуючих релаксантів скелетних м'язів.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін та біпериден)

Знижуючи моторику шлунково-кишкового тракту та швидкість спорожнення шлунка, антихолінергічні засоби можуть збільшувати біодоступність тіазидних діуретиків.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін)

Терапія тіазидом може впливати на толерантність до глюкози. Може бути необхідна корекція дози цукрознижувальних засобів.

Метформін

Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку лактоацидозу, спричиненого функціональною нирковою недостатністю, яка іноді виникає внаслідок застосування гідрохлоротіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид

Гіперглікемічна дія бета-адреноблокаторів та діазоксиду може посилюватися під впливом тіазидів.

Пресорні аміни (наприклад норадреналін)

Ефективність пресорних амінів може знижуватися.

Лікарські засоби, які застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Оскільки гідрохлоротіазид іноді спричиняє збільшення концентрації сечової кислоти в сироватці, може бути необхідна корекція дози урикозуричних препаратів для лікування подагри. Крім того, іноді необхідно збільшити дозу пробенециду або сульфінпіразону. У разі застосування алопуринолу одночасно з тіазидом частота алергічних реакцій на алопуринол може збільшуватися.

Амантадин

Тіазиди можуть збільшувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.

Цитостатики (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть знижувати виведення нирками протипухлинних лікарських засобів та посилювати їхню пригнічувальну дію на кістковий мозок.

Саліцилати

У разі прийому саліцилатів у високих дозах гідрохлоротіазид може посилювати їхню токсичну дію на центральну нервову систему.

Метилдопа

У публікаціях описано окремі випадки гемолітичної анемії в результаті застосування гідрохлоротіазиду в комбінації з метилдопою.

Циклоспорин

Одночасне застосування тіазидів з циклоспорином може збільшувати ризик гіперурикемії та ускладнень, аналогічних подагрі.

Тетрациклін

Застосування тіазидів одночасно з тетрацикліном збільшує ризик уремії, що спричинюється тетрацикліном. Доксицикліну цей ефект, ймовірно, не стосується.

Карбамазепін

З огляду на ризик виникнення симптомної гіпонатріємії необхідно проводити клінічний та біологічний моніторинг.

Йодовмісні контрастні засоби

Діуретичні засоби можуть призвести до дегідратації хворого, тому потрібно провести регідратацію пацієнта перед застосуванням великих доз йодовмісних контрастних засобів для зменшення ризику розвитку гострої ниркової недостатності.

Особливості застосування.

Зменшення об’єму циркулюючої крові

У пацієнтів зі зниженим об’ємом циркулюючої крові та (або) низьким рівнем натрію, обумовленими інтенсивною терапією діуретиками, низькосольовою дієтою, діареєю або блюванням, може виникати клінічно виражена артеріальна гіпотензія, особливо після першого прийому лікарського засобу. До початку застосування лікарського засобу зазначені вище явища слід усунути.

Інші явища, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи
Пацієнти, у яких судинний тонус та функція нирок значною мірою залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у разі тяжкої застійної серцевої недостатності або патології нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), можуть реагувати на інші препарати, що впливають на цю систему, відчуваючи гостру артеріальну гіпотензію, азотемію, олігурію, а в окремих випадках – гостру ниркову недостатність.

Реноваскулярна гіпертензія

Застосування лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки пов’язано з підвищеним ризиком розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності.

Порушення функції нирок та трансплантація нирки

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікарський засіб Олметек плюс протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з легкими або помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) коригувати дозу лікарського засобу у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг не потрібно. Максимальна доза олмесартану медоксомілу для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) становить 20 мг олмесартану медоксомілу 1 раз на добу. Однак, для таких пацієнтів комбінації олмесартану медоксомілу/гідрохлоротіазиду 20 мг/12,5 мг і 20 мг/25 мг слід призначати з обережністю, при цьому рекомендується періодично контролювати концентрацію калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові. У пацієнтів з порушеннями функції нирок може виникати азотемія, спричинена тіазидними діуретиками. Якщо прогресуюча ниркова недостатність стає очевидною, необхідний ретельний перегляд схеми лікування і, можливо, відміна діуретиків. Саме тому лікарський засіб у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг протипоказаний до застосуванняна у пацієнтів з будь-якою стадією порушення функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Клінічний досвід застосування лікарського засобу Олметек плюс пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС на фоні одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

Якщо терапія з подвійною блокадою є абсолютно необхідною, то вона повинна проводитися тільки під наглядом фахівця, а також на фоні ретельного спостереження за функцією нирок, рівнем електролітів і артеріальним тиском.

Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Порушення функції печінки

Досвід застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки відсутній. Для пацієнтів із помірним порушенням функції печінки максимальна доза олмесартану медоксомілу становить 20 мг. Крім того, у пацієнтів з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки незначні порушення водно-електролітного балансу на тлі терапії тіазидами можуть спричинити печінкову кому. З цієї причини пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості лікарський засіб у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг слід застосовувати з обережністю. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, холестазом та обструкцією жовчних проток лікарський засіб у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг протипоказаний.

Також протипоказане застосування лікарського засобу у дозуванні 40 мг/12,5 мг або

40 мг/25 мг у пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції печінки, холестазом та обструкцією жовчних проток. А при застосування лікарського засобу у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості слід дотримуватися обережності.

Стеноз устя аорти та мітральний стеноз, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія

Як і у разі застосування інших вазодилататорів, олмесартану медоксоміл з обережністю призначають при стенозі устя аорти або при мітральному стенозі, а також у разі обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай не реагують на антигіпертензивні засоби, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему. Тому лікарський засіб Олметек плюс таким пацієнтам не рекомендований.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Препарати групи тіазидів можуть спричинювати порушення толерантності до глюкози. Пацієнтам з цукровим діабетом потрібно коригувати дозу інсуліну або пероральних цукрознижувальних засобів. Застосування тіазидів може сприяти розвитку прихованого цукрового діабету.

На тлі прийому тіазидних діуретиків можуть виникати такі побічні реакції, як підвищення рівня холестерину та тригліцеридів. У ряді випадків застосування тіазидів може сприяти розвитку гіперурикемії або подагри. Гідрохлоротіазид здатний підвищувати рівень вільного білірубіну у сироватці крові.

Електролітні порушення

Як і у разі застосування будь-яких діуретиків, при застосуванні гідрохлоротіазиду слід з певним інтервалом контролювати сироваткові концентрації електролітів. Препарати групи тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричиняти порушення водно-електролітного балансу (у тому числі гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками порушень водно-електролітного балансу є: сухість у роті, спрага, слабкість, тривалий сон, сонливість, занепокоєння, м’язовий біль або судоми, м’язова стомлюваність, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та порушення з боку травного тракту, зокрема нудота та блювання. Ризик розвитку гіпокаліємії найвищий при цирозі печінки, при різкому збільшенні діурезу, при недостатньому прийомі електролітів всередину, а також при застосуванні кортикостероїдів та АКТГ як супутніх лікарських засобів. З іншого боку, внаслідок блокади рецепторів ангіотензину II (AT_1) олмесартану медоксомілом, що входить до складу лікарського засобу, можлива гіперкаліємія, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або із серцевою недостатністю, а також у пацієнтів із цукровим діабетом.

Пацієнтам цієї групи концентрацію калію в сироватці крові слід контролювати належним чином. Препарат Олметек плюс слід з обережністю застосовувати одночасно з препаратами калію, калійзберігаючими діуретиками, калієвмісними замінниками харчової солі та іншими препаратами, які можуть підвищувати концентрацію калію в крові (наприклад, гепарин). Даних про те, що олмесартану медоксоміл може послаблювати або запобігати гіпонатріємії, що спричинюється діуретиками, немає. Дефіцит хлоридів, як правило, характеризується низьким ступенем тяжкості і не вимагає спеціального лікування. Тіазиди можуть знижувати виведення

кальцію із сечею та спричиняти легке та швидкоминуче підвищення його концентрації в сироватці крові за відсутності будь-яких порушень метаболізму кальцію. Гіперкальціємія може свідчити про прихований паратиреотоксикоз. Перед дослідженням функції паращитовидних залоз тіазиди потрібно відмінити. Тіазиди посилюють виведення із сечею магнію, що може призводити до гіпомагніємії. У пацієнтів з набряками може в жарку погоду виникати гіпонатріємія розведення.

Препарати літію

Як і інші лікарські засоби, що містять блокатори рецепторів ангіотензину II у комбінації з тіазидом, препарат Олметек плюс не рекомендується застосовувати одночасно з препаратами літію.

Спру-подібна ентеропатія

У дуже рідкісних випадках повідомляли про тяжку хронічну діарею зі значною втратою маси тіла, що розвинулася через кілька місяців або років після початку лікування у пацієнтів, які приймали олмесартан; причиною її виникнення є, імовірно, місцева відстрочена реакція гіперчутливості. Результати біопсії слизової кишечнику у таких пацієнтів часто демонстрували атрофію кишкових ворсинок. Якщо такі симптоми виникнуть у пацієнта під час лікування олмесартаном і якщо можна виключити іншу ймовірну етіологію, терапію олмесартаном слід негайно відмінити та не відновлювати надалі. Якщо діарея не зникне впродовж одного тижня після закінчення прийому лікарського засобу, слід звернутися до спеціаліста (наприклад до гастроентеролога).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид є сульфонамідом та може викликати реакції ідіосинкразії, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий розвиток короткозорості або появи болю в очах та, як правило, виникають протягом проміжку часу від декількох годин до декількох тижнів після початку лікування. Нелікований напад гострої закритокутової глаукоми може призвести до стійкої втрати зору. У першу чергу слід якнайшвидше відмінити гідрохлоротіазид. Якщо внутрішньоочний тиск не піддається контролю, може виникнути необхідність прийняття рішення про негайне терапевтичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку закритокутової глаукоми може бути наявність в анамнезі алергії на сульфонаміди або пеніцилін (див. розділ «Побічні реакції»).

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, включаючи олмесартан (див. розділ «Побічні реакції»). У таких пацієнтів виникали біль у животі, нудота, блювання та діарея. Ці симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, застосування олмесартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Етнічні відмінності

Як і у разі застосування інших блокаторів рецепторів ангіотензину II, антигіпертензивна дія олмесартану медоксомілу у представників негроїдної раси виражена дещо слабше, ніж у представників інших рас (можливо, через те, що у представників негроїдної раси частішим є низький рівень реніну).

Антидопінговий тест

Гідрохлоротіазид, що входить до складу лікарського засобу, може давати псевдопозитивний результат в антидопінговому тесті.

Вагітність

Олметек плюс протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність підтверджується під час лікування препаратом Олметек плюс, лікування слід негайно припинити і в разі необхідності замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування в період вагітності.

Інші запобіжні заходи

Надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом, ішемічною хворобою серця або ішемічним ураженням головного мозку може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Ризик алергічних реакцій на гідрохлоротіазид вищий у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі, проте такі реакції можуть виникати і у пацієнтів без таких захворювань в анамнезі.

За даними наукової літератури, діуретики тіазидного ряду можуть викликати загострення або активацію системного червоного вовчака.

Під час застосування діуретиків тіазидного ряду можливий розвиток реакцій фотосенсибілізації. У таких випадках рекомендується відміна лікарського засобу. Якщо лікар вважає за потрібне повторно призначити препарат, то хворому рекомендується захищати ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів або штучного ультрафіолетового опромінення. *Немеланомний рак шкіри*

Підвищений ризик виникнення немеланомного раку шкіри (базальноклітинної карциноми та плоскоклітинної карциноми) після застосування більш високих сумарних доз гідрохлоротіазиду був виявлений у двох епідеміологічних дослідженнях, що базувалися на даних Данського національного реєстру онкологічних захворювань. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути механізмом розвитку немеланомного раку шкіри.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, потрібно проінформувати про можливий ризик виникнення немеланомного раку шкіри. Рекомендується періодично перевіряти стан шкіри на наявність нових уражень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Пацієнтів потрібно проінформувати про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла та УФ-променів, а також про необхідність в разі такого впливу адекватного захисту шкіри для мінімізації ризику виникнення раку шкіри.

Необхідно негайно проводити дослідження, в тому числі гістологічні дослідження біопсійного матеріалу, при виникненні будь-яких підозрілих шкірних реакцій.

Для пацієнтів із немеланомним раком шкіри в анамнезі може бути доцільним переглянути застосування гідрохлоротіазиду (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Відомо про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень і гіпотонію. Якщо є підозра на ГРДС, Олметек плюс слід відмінити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або з порушенням всмоктування глюкози і галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Олмесартану медоксоміл

Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказане вагітним або жінкам, які планують вагітність

Епідеміологічні дані, що стосуються ризику тератогенної дії, обумовленої застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II у I триместрі вагітності, не дають змоги зробити певних висновків, проте незначне збільшення ризику не виключено. У контрольованих епідеміологічних дослідженнях жодних даних, що стосуються ризику тератогенної дії блокаторів рецепторів ангіотензину II, отримано не було, проте не можна виключити, що на тлі застосування препаратів цього класу ризик аналогічної дії може збільшуватися. За винятком випадків, коли блокатори рецепторів ангіотензину II застосовуються із життєво важливих причин, пацієнткам, які планують вагітність, рекомендується перейти на інші гіпотензивні засоби, безпека застосування яких при вагітності доведена. У разі діагностування вагітності блокатори рецепторів ангіотензину II слід негайно відмінити і, якщо необхідно, почати лікування іншими препаратами.

Встановлено, що у разі застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II під час II і III триместрів вагітності не виключена поява ефектів фетотоксичності (погіршення ниркової функції, олігогідрамніон, уповільнення осифікації кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо блокатори рецепторів ангіотензину II застосовувалися в II триместрі вагітності, рекомендується провести УЗД щодо функції нирок і розвитку черепа у плода.

За новонародженими, матері яких застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, слід

пильно спостерігати щодо виникнення артеріальної гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Результатів експериментальних досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. З огляду на механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування в II і III триместрах вагітності може викликати порушення фетоплацентарного кровотоку та шкідливо діяти на плід і новонародженого, викликаючи жовтяницю, електролітні порушення і тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не призначений для лікування водянки у вагітних, артеріальної гіпертензії вагітних або прееклампсії, оскільки він може викликати зменшення об'єму плазми і гіпоперфузію плаценти та при цьому не приносити належної користі для лікування захворювання.

Гідрохлоротіазид також не рекомендується застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних, за винятком тих окремих випадків, коли не можна призначати інші препарати. *Комбінований лікарський засіб олмесартану медоксоміл/гідрохлоротіазид* протипоказаний вагітним або жінкам, які планують вагітність.

Період годування груддю

Олмесартану медоксоміл

Інформація щодо застосування лікарського засобу Олметек плюс під час годування груддю до цього часу відсутня, тому жінкам, які годують груддю, препарат призначати не слід. Замість нього можна застосовувати інші препарати, безпека яких у період годування груддю доведена, особливо при годуванні груддю новонароджених або недоношених дітей.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид у невеликих кількостях потрапляє в грудне молоко. Високі дози тіазидів, що викликають інтенсивний діурез, можуть пригнічувати утворення грудного молока. Якщо його застосування вкрай необхідне, годування груддю потрібно припинити.

Застосовувати препарат Олметек плюс в період годування груддю не рекомендується. При застосуванні лікарського засобу Олметек плюс під час годування груддю доза повинна бути максимально низькою.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами.

Препарат Олметек плюс може спричиняти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Іноді у хворих, які застосовують антигіпертензивні засоби, можуть спостерігатися запаморочення та підвищена втомлюваність, внаслідок чого може знижуватися реакція.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Олметек плюс не є препаратом першого вибору. Він призначений для пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу в дозі 20 мг не забезпечує необхідного рівня артеріального тиску.

Таблетки препарату Олметек плюс приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.
За наявності клінічних показань допускається переведення пацієнта з монотерапії олмесартану медоксомілом у дозі 20 мг відразу на комбінований препарат, проте при цьому слід враховувати той факт, що максимальна гіпотензивна дія олмесартану медоксомілу досягається через 8 тижнів після початку лікування.

Рекомендується титрування дози кожного з компонентів.

Олмесартану медоксоміл/гідрохлоротіазид у дозі 20/12,5 мг або 40/12,5 мг можна призначати пацієнтам, у яких застосування одного тільки олмесартану медоксомілу в дозі 20 мг або 40 мг не забезпечує досягнення необхідного рівня артеріального тиску.

Олмесартану медоксоміл/гідрохлоротіазид у дозі 20/25 мг або 40/25 мг можна призначати пацієнтам, у яких застосування олмесартану медоксомілу/ гідрохлоротіазиду в дозі 20/12,5 мг або 40 мг/12,5 мг не забезпечує досягнення необхідного рівня артеріального тиску.
Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Пацієнтам літнього віку комбінований препарат рекомендується застосовувати в тій самій дозі, що й дорослим пацієнтам.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) Олметек плюс у всіх дозуваннях протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»). У разі застосування лікарського засобу у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг пацієнтам з легкими або помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) максимальна доза становить 20 мг олмесартану медоксомілу 1 раз на добу через обмежений досвід застосування вищих доз у цій групі пацієнтів, тому рекомендується періодично контролювати функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Лікарський засіб у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг протипоказаний до застосуванняна у пацієнтів з будь-якою стадією порушення функції нирок.

Порушення функції печінки.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості Олметек плюс у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг слід застосовувати з обережністю. Пацієнтам з порушеннями функції печінки середнього ступеня тяжкості олмесартану медоксоміл рекомендується застосовувати в початковій дозі 10 мг 1 раз на добу, а максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, а також із холестазом та обструкцією жовчних проток Олметек плюс у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг протипоказаний (див. розділи «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»). В той час як пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості Олметек плюс у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг слід застосовувати з обережністю. Пацієнтам з порушеннями функції печінки, які вже приймають діуретичні засоби та (або) інші антигіпертензивні засоби, рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск та функцію нирок. Досвід застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам з тяжкими

порушеннями функції печінки відсутній.

Саме тому пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, холестазом та обструкцією жовчних проток протипоказаний лікарський засіб у дозуванні 20 мг/12,5 мг або 20 мг/25 мг, а пацієнтам із помірним та тяжким порушенням функції печінки, холестазом та обструкцією жовчних проток протипоказаний лікарський засіб у дозуванні 40 мг/12,5 мг або 40 мг/25 мг.

Спосіб застосування

Таблетки ковтають цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад склянкою води). Таблетки не слід розжовувати. Препарат рекомендується приймати щодня в один і той же час.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Олметек плюс дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми.

Спеціальна інформація, що стосується симптомів або лікування передозування препарату Олметек плюс відсутня.

Лікування.

За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичне підтримуюче лікування. Лікування симптоматичне і залежить від часу, що минув з моменту прийому лікарського засобу, та від ступеня тяжкості симптомів. Можуть бути рекомендовані блювотні засоби та/або промивання шлунка. При лікуванні передозування іноді рекомендується активоване вугілля. Слід регулярно контролювати рівень електролітів та креатиніну у сироватці крові. У разі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у горизонтальне положення та швидко провести внутрішньовенну інфузію ізотонічного розчину натрію хлориду. Найімовірнішими проявами передозування олмесартану медоксомілу є артеріальна гіпотензія та тахікардія, крім того, може виникати брадикардія. Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується електролітними порушеннями (гіпокаліємією, гіпохлоремією) та зневодненням, обумовленим надмірним діурезом. Найчастішими проявами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може спричинювати м’язові спазми та/або посилювати аритмію, що виникає в результаті застосування супутніх лікарських засобів (серцевих глікозидів або деяких антиаритмічних засобів).

Чи виводиться олмесартан або гідрохлоротіазид при гемодіалізі, невідомо.

Побічні реакції.

Найчастіше при застосуванні лікарського засобу виникають такі побічні реакції, як головний

біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %).

Гідрохлоротіазид може спричиняти або посилювати гіповолемію, що може призводити до порушення електролітного балансу.

У клінічних дослідженнях, у яких брали участь 1155 пацієнтів, які приймали олмесартану медоксоміл/гідрохлоротіазид у дозах 20/12,5 мг або 20/25 мг, та 466 пацієнтів, які отримували плацебо (тривалість застосування лікарських засобів становила до 21 місяця), загальна частота побічних реакцій на тлі комбінованої терапії олмесартану медоксомілом/ гідрохлоротіазидом була приблизно такою ж, що і на тлі застосування плацебо. Частота випадків відміни лікарського засобу у зв'язку з побічними реакціями в групі олмесартану медоксомілу/ гідрохлоротіазиду 20/12,5 мг та 20/25 мг (2 %) та в групі плацебо (3 %) також була приблизно однаковою. Загалом частота побічних реакцій на тлі комбінованої терапії олмесартану медоксомілом/ гідрохлоротіазидом (порівняно з плацебо) не залежала від віку (хворі віком до 65 років порівняно з хворими віком від 65 років), статі або раси пацієнтів, хоча запаморочення у пацієнтів віком від 75 років виникало дещо частіше.

Крім того, безпека застосування високих доз лікарського засобу вивчалася в клінічних дослідженнях, у яких брали участь 3709 пацієнтів, які приймали олмесартану медоксоміл у комбінації з гідрохлоротіазидом у дозах 40 мг/12,5 мг та 40 мг/25 мг. Побічні реакції, що спостерігалися під час проведення клінічних досліджень, у постмаркетингових дослідженнях або інформація про які була отримана зі спонтанних повідомлень а також побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні окремих компонентів лікарського засобу – олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду, – наведено в таблиці нижче.

Для класифікації частоти виникнення побічних реакцій використовувалася така термінологія: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Органи і системи за MedDRA	**Побічні реакції**		**Частота**	
		Олметек плюс	**Олмесартан**	**Гідрохлоро-тіазид**
Інфекційні та паразитарні захворювання	Сіаладеніт			Рідко
Новоутворення доброякісні та злоякісні, у тому числі кісти та поліпи	Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)			Невідомо
З боку кровотворної та лімфатичної систем	Апластична анемія			Рідко
	Пригнічення кісткового мозку			Рідко
	Гемолітична анемія			Рідко
	Лейкопенія			Рідко
	Нейтропенія/агранулоцитоз			Рідко
	Тромбоцитопенія		Нечасто	Рідко
З боку імунної системи	Анафілактичні реакції		Нечасто	Нечасто

Порушення харчування та обміну речовин	Анорексія			Нечасто
	Глюкозурія			Часто
	Гіперкальціємія			Часто
	Гіперхолестеринемія	Нечасто		Дуже часто
	Гіперглікемія			Часто
	Гіперкаліємія		Рідко	
	Гіпертригліцеридемія	Нечасто	Часто	Дуже часто
	Гіперурикемія	Нечасто	Часто	Дуже часто
	Гіпохлоремія			Часто
	Гіпохлоремічний алкалоз			Дуже рідко
	Гіпокаліємія			Часто
	Гіпомагніємія			Часто
	Гіпонатріємія			Часто
	Гіперамілаземія			Часто
З боку психіки	Апатія			Рідко
	Депресія			Рідко
	Неспокій			Рідко
	Порушення сну			Рідко
З боку нервової системи	Сплутаність свідомості			Часто
	Судоми			Рідко
	Порушення свідомості, наприклад втрата свідомості	Рідко		
	Відчуття запаморочення/ запаморочення	Часто	Часто	Часто
	Головний біль	Часто	Часто	Рідко
	Втрата апетиту			Нечасто
	Парестезії			Рідко
	Постуральне запаморочення	Нечасто		
	Сонливість	Нечасто		
	Непритомність	Нечасто		
З боку органів зору	Зниження сльозовиділення			Рідко
	Минуща розмитість зору			Рідко
	Посилення існуючої міопії			Нечасто
	Гостра міопія, гостра закритокутова глаукома			Невідомо
	Ксантопсія			Рідко
	Хоріоїдальний випіт			Частота невідома
З боку органів слуху та лабіринту	Вертиго	Нечасто	Нечасто	Рідко
З боку серця	Стенокардія		Нечасто	
	Порушення ритму серця			Рідко
	Пальпітація	Нечасто		
З боку судин	Емболія			Рідко
	Артеріальна гіпотензія	Нечасто	Рідко	
	Некротизуючий ангіїт (васкуліт)			Рідко
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто		Нечасто
	Тромбоз			Рідко

З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Бронхіт		Часто	
	Кашель	Нечасто	Часто	
	Задишка			Рідко
	Інтерстиціальна пневмонія			Рідко
	Фарингіт		Часто	
	Набряк легень			Рідко
	Дихальна недостатність			Нечасто
	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)			Дуже рідко
	Риніт		Часто	
З боку травного тракту	Біль у ділянці живота	Нечасто	Часто	Часто
	Запор			Часто
	Діарея	Нечасто	Часто	Часто
	Подразнення слизової оболонки шлунка			Часто
	Диспепсія	Нечасто	Часто	
	Гастроентерит		Часто	
	Метеоризм			Часто
	Нудота	Нечасто	Часто	Часто
	Панкреатит			Рідко
	Паралітична кишкова непрохідність			Дуже рідко
	Блювання	Нечасто	Нечасто	Часто
	Спру-подібна ентеропатія		Дуже рідко	
	Ангіоневротичний набряк кишечнику		Рідко	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Гострий холецистит			Рідко
	Жовтяниця (на тлі внутрішньопечінкового холестазу)			Рідко
	Аутоімунний гепатит*		Невідомо	
З боку шкіри та підшкірної жирової тканини	Алергічний дерматит		Нечасто	
	Анафілактичні шкірні прояви			Рідко
	Ангіоневротичний набряк	Рідко	Рідко	
	Реакції типу шкірних проявів системного червоного вовчака			Рідко
	Екзема	Нечасто		
	Еритема			Нечасто
	Екзантема		Нечасто	
	Реакції фотосенсибілізації			Нечасто
	Свербіж		Нечасто	Нечасто
	Геморагічні висипання (пурпура)			Нечасто
	Висипання	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Загострення шкірної форми системного червоного вовчака			Рідко
	Токсичний епідермальний некроліз			Рідко
	Кропив’янка	Рідко	Нечасто	Нечасто

З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Артралгія	Нечасто		
	Артрит		Часто	
	Біль у спині	Нечасто	Часто	
	Судоми м’язів	Нечасто	Рідко	
	Слабкість у м’язах			Рідко
	Міалгія	Нечасто	Нечасто	
	Біль у кінцівках	Нечасто		
	Парез			Рідко
	Біль у кістках		Часто	
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Гостра ниркова недостатність	Рідко	Рідко	
	Гематурія	Нечасто	Часто	
	Інтерстиціальний нефрит			Рідко
	Ниркова недостатність		Рідко	
	Дисфункція нирок			Рідко
	Інфекція сечових шляхів		Часто	
З боку статевих органів та молочної залози	Еректильна дисфункція	Нечасто		Нечасто
Загальні порушення та реакції у місці введення	Слабкість	Часто	Нечасто	
	Біль у грудях	Часто	Часто	
	Набряк обличчя		Нечасто	
	Втомлюваність	Часто	Часто	
	Відчуття жару			Рідко
	Грипоподібні симптоми		Часто	
	Сонливість		Рідко	
	Нездужання	Рідко	Нечасто	
	Біль		Часто	
	Периферичний набряк	Часто	Часто	
	Слабкість	Нечасто		
Результати додаткових досліджень	Підвищення активності аланінамінотрасферази	Нечасто		
	Підвищення активності аспартатамінотрасферази	Нечасто		
	Підвищення активності креатинфосфокінази у крові		Часто	
	Гіперкальціємія	Нечасто		
	Гіперкреатинінемія	Нечасто	Рідко	Часто
	Гіперглюкоземія	Нечасто		
	Зниження рівня гематокриту крові	Рідко		
	Гіпогемоглобінемія	Рідко		
	Гіперліпідемія	Нечасто		
	Гіпокаліємія	Нечасто		
	Гіперкаліємія	Нечасто		
	Підвищення рівня сечовини у крові	Нечасто	Часто	Часто
	Підвищення рівня азоту сечовини у крові	Рідко		
	Гіперурикемія	Рідко		
	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	Нечасто		
	Підвищення рівня ферментів печінки		Часто	

* У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки виникнення аутоімунного гепатиту з

латентним періодом від кількох місяців до років, що були оборотними після відміни застосування олмесартану.

Були повідомлення про кілька випадків рабдоміолізу, що перебував у тимчасовому взаємозв'язку із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Були повідомлення про такі побічні реакції, що можуть спостерігатися при застосуванні гідрохлоротіазиду: сухість у роті, відчуття спраги, анафілактичний шок, кома, синдром Стівенса – Джонсона, дезорієнтація, зміна настрою, пневмоніт. Застосування діуретиків тіазидного ряду може призвести до зниження толерантності до глюкози, що, у свою чергу, може призвести до маніфестації латентного цукрового діабету. При застосуванні гідрохлоротіазиду можлива поява гіпохлоремічного алкалозу, який може індукувати напади подагри у хворих з її асимптомним перебігом.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

***Термін придатності*.** 5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Луітпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен А.д.ілм, Німеччина.