

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Танзидор 10 mg филмирани таблетки
Танзидор 20 mg филмирани таблетки
Танзидор 40 mg филмирани таблетки

Tansidor 10 mg film-coated tablets
Tansidor 20 mg film-coated tablets
Tansidor 40 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160156/52/4
Разрешение №	11-33525-09-05-2016
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Танзидор 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).
Помощни вещества с известно действие: 55,525 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

Танзидор 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).
Помощни вещества с известно действие: 111,050 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

Танзидор 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).
Помощни вещества с известно действие: 222,100 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Танзидор 10 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с надпис "10" от едната страна.
Размер: 6,4 mm – 6,7 mm

Танзидор 20 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с надпис "20" от едната страна.
Размер: 8,5 mm – 8,8 mm

Танзидор 40 mg филмирани таблетки

Бяла, овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с надпис "40" от едната страна.
Размер: 14,9 mm – 15,2 mm x 7 mm – 7,3 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната начална доза олмесартан медоксомил е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които тази доза не е достатъчна за постигане на контрол на артериалното налягане, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до 20 mg веднъж дневно като оптимална доза. Ако е необходимо допълнително понижение на артериалното налягане, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до най-много 40 mg дневно или да се добави терапия с хидрохлоротиазид.

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил се проявява след около 2 седмици от началото на лечението, а максималният ефект се постига след около 8 седмици от започването на терапията. Това трябва да се има предвид при решение за промяна в дозировката, с която се лекува пациентът.

Старческа възраст (65 или повече години)

По принцип не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте по-долу за препоръки при пациенти с бъбречно увреждане). Ако е необходимо повишение на дозата до максималната доза от 40 mg дневно, артериалното налягане трябва внимателно да се проследява.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20 – 60 ml/min) максималната доза е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, поради ограничен опит с по-високи дози при тази група пациенти. Не се препоръчва употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) поради ограничен опит при тази група пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с чернодробно увреждане, които вече са на лечение с диуретици и/или други антихипертензивни лекарства, се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция. Няма опит с олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това не се препоръчва употребата при тази група пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при пациенти с жлъчна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Танзидор при деца и юноши под 18 години не са установени. Наличните данни към момента са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се дадат препоръки за предписването му.

Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при деца под 1 година поради недостатъчно данни за безопасността и липсата на данни в тази възрастова група.

Начин на приложение

За по-добро придържане към схемата на лечение се препоръчва Танзидор да се приема по едно също време всеки ден, независимо от храна, например по време на закуска. Таблетката трябва да се приема с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Билиарна обструкция (вж. точка 5.2)
- Едновременната употреба на Танзидор 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 и/или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, диета с нисък прием на сол, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на олмесартан медоксомил.

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 (например, пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с други лекарства, повлияващи тази система, води до остра хипотония, азотемия, олигоурия или, рядко, до остра бъбречна недостатъчност. Не може да се изключи вероятността за възникване на подобни състояния при приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти.

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

При приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с нарушена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и нивата на креатинин. Не се препоръчва употреба на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 20 \text{ mL/min}$) (вж. точка 4.2, 5.2). Няма опит от употреба на олмесартан медоксомил при пациенти с наскоро осъществена бъбречна трансплантация или при пациенти в краен стадий на бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс $< 12 \text{ mL/min}$).

Чернодробно увреждане

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при тези пациенти (вж. точка 4.2 за препоръки относно дозиране при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане).

Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да доведе до хиперкалиемия.

Рискът, който може да е фатален, се увеличава при пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно с диуретици и лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с висерозентни събития.



Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се оцени съотношението полза/риск и да се имат предвид други алтернативи (вж. също точка "Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)").

Главните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се имат предвид, са:

- диабет, бъбречно увреждане, възраст (> 70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукта, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове лекарствени продукти могат да предизвикат хиперкалиемия: солеви заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори, като циклоспорин или такролимус, триметоприм.
- интеркурентни събития, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно утежняване на бъбречното състояние (напр. инфекциозни заболявания), клетъчен лизис (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, продължителна травма).

Необходимо е внимателно мониториране на серумните нива на калия при тази група пациенти (вж. точка 4.5).

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

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е категорично необходима, прилагането ѝ трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Литий

Подобно на други ангиотензин II-рецепторни антагонисти, не се препоръчва едновременното приложение на литий и олмесартан медоксомил (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

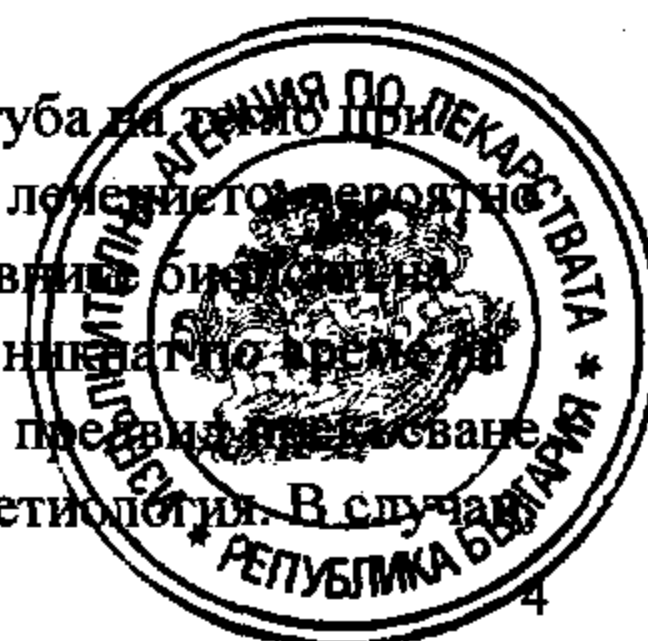
Подобно на други вазодилататори е необходимо внимание при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, както и с обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм по принцип не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това при тези пациенти не се препоръчва употреба на олмесартан медоксомил.

Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на течности и електролити. Пациенти, приемащи олмесартан от 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 тези симптоми възникнат по време на лечението с олмесартан, трябва да се изключи друга етиология. Трябва да се има предвид възможност за прекъсване на приема на олмесартан медоксомил в случаи, при които не е установена друга етиология. В случаите



когато симптомите изчезнат и шпру-подобната ентеропатия е доказана с биопсия, лечението с олмесартан медоксомил не трябва да се възобновява.

Етнически особености

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

Бременност

При бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти. Освен ако продължителната терапия с ангиотензин II-рецепторни антагонисти не е крайно наложителна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II-рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

Както и при други антихипертензивни лекарства, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Ефекти на други лекарства върху олмесартан медоксомил:

Други антихипертензивни лекарства

Понижаващият кръвното налягане ефект на олмесартан медоксомил може да бъде усилен чрез едновременното приложение на други антихипертензивни лекарства.

АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен

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).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици

Въз основа на опита с други лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калиеви добавки, съдържащи калий или други лекарства, които могат да увеличат нивата на серумния калий (напр. хепарин), може да доведе до повишение на серумния калий (вж. точка 4.4). Поради това не препоръчва едновременното приложение.



Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина в дози > 3 g/ден и също COX-2 инхибиторите) и ангиотензин II-рецепторните антагонисти могат да имат синергичен ефект върху намалението на гломерулната филтрация. Рискът от едновременната употреба на НСПВС и на ангиотензин II-рецепторни антагонисти е появата на остра бъбречна недостатъчност. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция на пациента в началото на лечението и редовна хидратация на пациента. Освен това, едновременното приложение може да доведе до намаляване на антихипертензивния ефект на ангиотензин II-рецепторните антагонисти, което води до частична загуба на ефективността им.

Колесевелам, лекарство, което свързва 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 лекарствено взаимодействие. Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вж. точка 5.2).

Други вещества

След лечение с антиацид (алуминиев магнезиев хидроксид) се наблюдава умерено намаление на бионаличността на олмесартан. Едновременното приложение на варфарин и дигоксин не оказва ефект върху фармакокинетиката на олмесартан.

Ефекти на олмесартан медоксомил върху други лекарствени продукти:

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. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на литий с олмесартан медоксомил (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е наложителна се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

Други вещества

В специфични клинични изпитвания със здрави доброволци са проучени варфарин, дигоксин, антиацид (магнезиев алуминиев хидроксид), хидрохлоротиазид и правастатин. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия и в частност олмесартан медоксомил не оказва значителен ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин и върху фармакокинетиката на дигоксин.

Олмесартан не оказва клинично значим инхибиторен ефект *in vitro* върху цитохром P450 ензимите 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при хора. Той не оказва никакъв или само минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром P450 при плъхове. Поради това не са провеждани проучвания за взаимодействия *in vivo* с известни инхибитори и индуктори на цитохром P450 ензима и не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарства, които се метаболизират от гореизброените цитохром P450 ензими.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва във втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Въпреки че епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, не може да се изключи леко повишение на риска. Тъй като няма контролирани епидемиологични данни за риск при ангиотензин II антагонисти, подобни рискове може да има и при този клас лекарства. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин рецепторен блокер не е от съществено значение, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение, което е с доказан профил на безопасност при бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва веднага да се преустанови и при необходимост да се приложи друго лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II антагонисти по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на ангиотензин II антагонисти през втори триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и на черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонист по време на бременността трябва внимателно да се проследяват за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове, но не е известно дали попада в кърмата при хора. Поради липса на информация за приложението на олмесартан по време на кърмене, продуктът не се препоръчва и се предпочитат други лечения с по-добре установен профил на безопасност през периода на кърмене, особено в случай на новородени или недоносени деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Танзидор повлиява способността за шофиране или работа с машини в минимална или умерена степен. В някои случаи може да възникне замаяност или умора при пациенти, които приемат антихипертензивни лекарства, което може да наруши способността за реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасността:

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с олмесартан медоксомил са главоболие (7,7%), грипоподобни симптоми (4,0%) и замаяност (3,7%).

В плацебо-контролирани проучвания с монотерапия, единствената нежелана реакция, която несъмнено е свързана с лечението, е замаяност (2,5% честота при олмесартан медоксомил и 0,9% при плацебо).

Честотата е малко по-висока при олмесартан медоксомил в сравнение с плацебо също по отношение на хипертриглицеридемия (2,0% спрямо 1,1%) и повишение на нивата на креатинин фосфокиназа (1,3% спрямо 0,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции към олмесартан медоксомил в клинични проучвания, проучванията за безопасност след разрешаване на употреба и от спонтанните съобщения са обединени в таблица по-долу.



Според честотата на възникване нежеланите реакции са класифицирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$).

MedDRA Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипертриглицеридемия	Чести
	Хиперурикемия	Чести
	Хиперкалиемия	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболне	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Нечести
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит	Чести
	Фарингит	Чести
	Кашлица	Чести
	Ринит	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гастроентерит	Чести
	Диария	Чести
	Коремна болка	Чести
	Гадене	Чести
	Диспепсия	Чести
	Повръщане	Нечести
	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Екзантем	Нечести
	Алергичен дерматит	Нечести
	Уртикария	Нечести
	Обрив	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Ангиедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артрит	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Болка в костите	Чести
	Миалгия	Нечести
	Мускулен спазъм	Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки
	Бъбречна недостатъчност	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка	Чести
	Болка в гърдите	Чести
	Периферен оток	Чести



	Грипоподобни симптоми	Чести
	Умора	Чести
	Оток на лицето	Нечести
	Астения	Нечести
	Обща слабост	Нечести
	Летаргия	Редки
Изследвания	Повишени нива на чернодробните ензими	Чести
	Повишени нива на урея в кръвта	Чести
	Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта	Чести
	Повишени нива на креатинин в кръвта	Редки

Докладвани са единични случаи на рабдомиолиза във връзка с приема на ангиотензин II-рецепторни блокери.

Допълнителна информация за специални популации

При пациенти в старческа възраст, честотата на хипотонията е леко повишена от рядка до нечеста.

Педиатрична популация

Безопасността на олмесартан е наблюдавана при 361 деца и юноши на възраст от 1-17 години, по време на две клинични проучвания. Като цяло видът и тежестта на нежеланите реакции са подобни на тези при възрастни, освен при описаните по-долу, където честотата е по-висока при децата:

- Кръвотечение от носа е честа нежелана реакция при деца (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$), която не е била наблюдавана при възрастни.
- По време на 3 седмично двойно-сляпо проучване, честотата на лечение на нововъзникнали замаяност и главоболие е приблизително двойно по-висока при деца от 6-17 години в групата на висока доза олмесартан.

Като цяло профилът на безопасност на олмесартан при педиатрични пациенти не се различава значително от профила на безопасност при възрастни.

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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Налице са само оскъдни данни за предозиране при хора. Най-вероятният ефект при предозиране е хипотония. В случай на предозиране, състоянието на пациента трябва да се проследява внимателно и да се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

Няма информация дали олмесартан се очиства с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти
АТС код: C09CA08.



Механизъм на действие / Фармакодинамични ефекти

Олмесартан медоксомил е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Предполага се, че блокира напълно действието на ангиотензин II, медирано чрез AT₁ рецепторите, независимо от източника и начина на синтезиране на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до увеличение на плазмените нива на ренина и на концентрациите на ангиотензин I и II, както и в известна степен намаление на плазмените нива на алдостерона.

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата на хипертонията чрез тип 1 (AT₁) рецепторите

Клинична ефикасност и безопасност

При хипертония олмесартан медоксомил води до доза-зависимо, продължително намаление на артериалното кръвно налягане. Няма данни за хипотония при първата доза, за тахифилаксия при продължително лечение или за ребаунд-хипертония след преустановяване на терапията.

При приложение веднъж дневно на олмесартан медоксомил се осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане в продължение на цялото денонощие. Приложение веднъж дневно води до намаление на артериалното налягане, еднакво с това на приложение на същата обща дневна доза два пъти дневно.

При продължително приложение, максимално понижаване на артериалното налягане се постига 8 седмици след започване на терапията, въпреки че значително намаление се наблюдава още след първите 2 седмици от лечението. Едновременно приложение с хидрохлоротиазид се понася добре и води до допълнително понижаване на артериалното налягане.

Все още не е известен ефектът на олмесартан върху смъртността и заболяемостта.

В проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормоалбуминурия и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на периода на проследяване със средна продължителност от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

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

По отношение на вторичните крайни цели, сърдечносъдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3%) при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечносъдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 3 пациента (0,1%)), 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 (0,5%)), смъртност, различна от сърдечносъдова, (11 пациента (0,5%) спрямо 12 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено повишена (26 пациента (1,2%) спрямо 15 пациента (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечносъдови инциденти.



В проучването Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT), Олмесартан намаляване на честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия) се изследват ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдови крайни състояния при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип 2 и изявена нефропатия. По време на периода на проследяване със средна продължителност от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и ACE 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 сърдечносъдова крайна цел се наблюдава при 40 пациента, лекувани с олмесартан, (14,2%) и при 53 пациента, лекувани с плацебо (18,7%).

Тази комбинирана сърдечносъдова крайна цел включва сърдечносъдова смърт при 10 (3,5%) пациента, приемали олмесартан, спрямо 3 (1,1%), приемали плацебо, обща смъртност съответно 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%).

Друга информация

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

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

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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.”

Педиатрична популация

Антихипертензивният ефект на олмесартан в педиатричната популация е бил проучен при едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 302 пациенти с хипертония на възраст 6-17 години. Проучваната популация се е състояла от една кохорта от 112 изцяло чернокожи пациенти и една кохорта от 190 пациенти от различни раси, включваща 38 чернокожи пациенти. Етиологията на хипертонията е била основно есенциална хипертония (87% от кохортата на чернокожите и 67% от смесената кохорта). Пациентите с тегло от 20 до <35 kg са били



рандомизирани към доза от 5 mg (ниска доза) или 40 mg (висока доза) олмесартан дневно. Олмесартан значително понижава както систоличното, така и диастоличното кръвно налягане, когато дозата е определена спрямо телесното тегло и отговора към дозата. Както в ниски, така и със високи дози, олмесартан значително намалява систоличното налягане съответно с 6,6 mmHg и 11,9 mmHg спрямо изходните стойност. Този ефект се наблюдава също по време на 12 седмична рандомизирана фаза на отнемане, където както средното систолично, така и средното диастолично кръвно налягане, показват статистически значим ребауд ефект в групата на плацебо в сравнение с групата на олмесартан. Лечението е било ефективно при педиатричните пациенти както с първична, така и с вторична хипертония. Както е установено в популацията на възрастните, редукцията на кръвното налягане е по-малка при чернокожите пациенти.

В същото проучване, 59 пациенти на възраст от 1 до 5 години с тегло над 5 kg са получили 0,3 mg/kg олмесартан веднъж дневно за 3 седмици във фазата на отворен протокол, след което са били рандомизирани да получават олмесартан или плацебо през двойно-сляпата фаза. В края на втората седмица след отнемането, средното систолично/диастолично кръвно налягане в най-ниската си точка е било с 3/3 mmHg по-ниско в групата рандомизирана към олмесартан; тази разлика в кръвното налягане не е била статистически значима (95% C.I. -2 to 7/-1 до 7).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е предлекарство. При резорбиране от стомашно-чревния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и в порталната кръв.

В плазмата или екскретите не се откриват части 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 при нарастващи еднократни перорални дози до около 80 mg.

Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и затова олмесартан медоксомил може да се прилага независимо от храна.

Не се наблюдават клинично значими разлики в зависимост от пола по отношение на 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).

Биотрансформация и елиминиране

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 14C-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 изчисли, че абсорбираното количество от олмесартан се елиминира също чрез бъбречна екскреция (около 40%) и чрез



хепатобилиарна 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 от 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 приложение. Плазмените концентрации в стационарно състояние се достигат след първите няколко дози и след 14 дни многократно приложение не се наблюдава допълнително акумулиране. Бъбречният клирънс е около 0.5 - 0,7 L/h и е независим от дозата.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Старческа възраст (65 или повече години)

При хипертоници AUC в стационарно състояние се увеличава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44% при пациенти в много напреднала възраст (≥ 75 години) в сравнение с по-млади пациенти. Това може да е поне отчасти свързано със средното намаление на бъбречната функция при тази група пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

След еднократно перорално приложение на олмесартан при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, AUC в стационарно състояние се увеличава съответно с 6% и 65 % в сравнение със съответните здрави контроли. Два часа след приложение, процентът на несвързан олмесартан при здрави контроли, при пациенти с леко нарушена и при пациенти с умерено нарушена чернодробна функция е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е също с 65% по-висока отколкото при 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. точки 4.2 и 4.4).

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC при олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, намаляване със съответно 4% и 15% на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с около 50-52% независимо дали е приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на олмесартан е проучвана при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 16 години. Клирънсът на олмесартан при педиатрични пациенти е бил близък до този при възрастни пациенти, когато дозата е била съобразена с телесното тегло.

Не е налична фармакокинетична информация за педиатрични пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил демонстрира



еднакъв ефект с другите AT_1 рецепторни антагонисти и АСЕ инхибитори: повишени стойности на урея и креатинин в кръвта (функционални промени в бъбреците поради блокирането на AT_1 рецепторите), намаление на сърдечната маса; понижение на показателите за червените кръвни клетки (брой еритроцити, хемоглобин и хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, удебеляване на базалните мембрани, дилатация на тубулите). Тези нежелани ефекти, предизвикани от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил, са наблюдавани и в предклинични проучвания за други AT_1 -рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори и може да се редуцират чрез едновременно перорално приложение на натриев хлорид.

И при двете изпитвания се наблюдава увеличение на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юктагломеруларния апарат на бъбрека. Тези ефекти, които са типични за АСЕ инхибиторите и AT_1 -рецепторните антагонисти, не показват клинична значимост.

Подобно на други AT_1 -рецепторни антагонисти, олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомната чупливост в клетъчни култури при ин витро условия. Не се наблюдават значими ефекти в няколко ин витро проучвания с олмесартан медоксомил в много високи дози до 2000 mg/kg. Според общите данни от проучванията за генотоксичност е много малко вероятно олмесартан медоксомил да оказва генотоксичен ефект при клинично приложение.

Олмесартан медоксомил не показва канцерогенност нито в 2-годишно проучване при плъхове, нито в две 6-месечни проучвания за канцерогенност при мишки, в които се използват трансгенни модели.

В репродуктивни проучвания с плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява плодовитостта и няма доказателства за тератогенен ефект. Подобно на други ангионентзин II антагонисти, след експозиция на олмесартан медоксомил, преживяемостта на поколението намалява, а след експозиция на бременни животни в късните стадии на бременността и по време на лактация се наблюдавана пелвична дилатация на бъбрека. Подобно на други антихипертензивни лекарства, олмесартан медоксомил демонстрира по-висока токсичност при бременни зайци, в сравнение с бременни плъхове, но няма данни за фетотоксичен ефект

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Стеаринова киселина

Покритие на таблетката:

Хипромелоза
Хидроксипропилцелулоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий, съдържащи 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2016

