

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенсар 10 mg филмирани таблетки
Tensar 10 mg film-coated tablets

Тенсар 20 mg филмирани таблетки
Tensar 20 mg film-coated tablets

Тенсар 40 mg филмирани таблетки
Tensar 40 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Клиничка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към	200505457/96/17
Разрешение №	BG/178/176-42376/17/1
Срок на валидност	79 16-09-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg олмесартан медоксомил.

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил.

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил.

Помощни вещества с известно действие:

Тенсар 10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 61,6 mg лактоза монохидрат.

Тенсар 20 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 123,2 mg лактоза монохидрат.

Тенсар 40 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 246,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Тенсар 10 mg и Тенсар 20 mg таблетки: бели, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнат надпис, съответно C13 и C14 от едната страна.

Тенсар 40 mg таблетки: бели, овални филмирани таблетки с вдлъбнат надпис, C15 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Лечение на хипертония при деца и юноши от 6 до 18 годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната начална доза на олмесартан медоксомил е 10 mg олмесартан медоксомил един път 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 един път дневно като оптимална доза. Ако е необходимо допълнително понижаване на артериалното налягане, дозата може да се увеличи максимално до 40 mg олмесартан медоксомил дневно или може да се прибави лечение 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 началото на лечението. Това трябва да се има предвид при решение за промяна в дозировката за определен пациент.

Старческа възраст (65 години или повече)

По принцип не се налага прецизиране на дозата 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, кръвното 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 един път дневно, поради ограничен опит с по-високи дози при тези пациенти. Не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min), тъй като има само ограничен опит при тези пациенти (вижте точки 4.4, 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 еднократно дневно и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg еднократно дневно. При пациенти с чернодробно увреждане, които вече получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства се препоръчва строг мониторинг на кръвното налягане и бъбречната функция. Няма опит с олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това приложението не се препоръчва при тези пациенти (вижте точка 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при пациенти с билиарна обструкция (вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Деца и юноши от 6 до 18 годишна възраст:

Препоръчителната начална доза на олмесартан медоксомил при деца и юноши от 6 до 18 годишна възраст е 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. При деца, при които кръвното налягане не се контролира адекватно с тази доза, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до 20 mg веднъж дневно. Ако е необходимо допълнително понижаване на кръвното налягане, при деца с тегло ≥ 35 kg, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи максимум до 40 mg. При деца, които тежат < 35 kg, дневната доза не трябва да надвишава 20 mg.

Друга педиатрична популация;

Безопасността и ефективността на олмесартан медоксомил при деца на възраст от 1 до 5 години все още не е установена. Наличната към момента информация е описана в точка 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при деца под 1-годишна възраст, от съображения за безопасност и поради липсата на данни за тази възрастова група.

Начин на приложение

За да се подпомогне сътрудничеството при лечението, се препоръчва Тенсар таблетки да се приемат по едно и също време всеки ден, със или без храна, например на закуска. Таблетката трябва да се приема с достатъчно количество течност (например 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 (вижте точка 4.4 и 4.6).

Билиарна обструкция (вижте точка 5.2).

Едновременната употреба на Тенсар 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

Симптоматична хипотония, особено след първата приета доза, може да се появи при пациенти с обемен и/или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане. 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 (напр. при 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, остра бъбречна недостатъчност. Не може да се изключи вероятността от 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 приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) (вижте точка 4.2 и 5.2). Няма опит при приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с наскоро осъществена бъбречна трансплантация или при пациенти в краен стадий бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 12 \text{ ml/min}$).

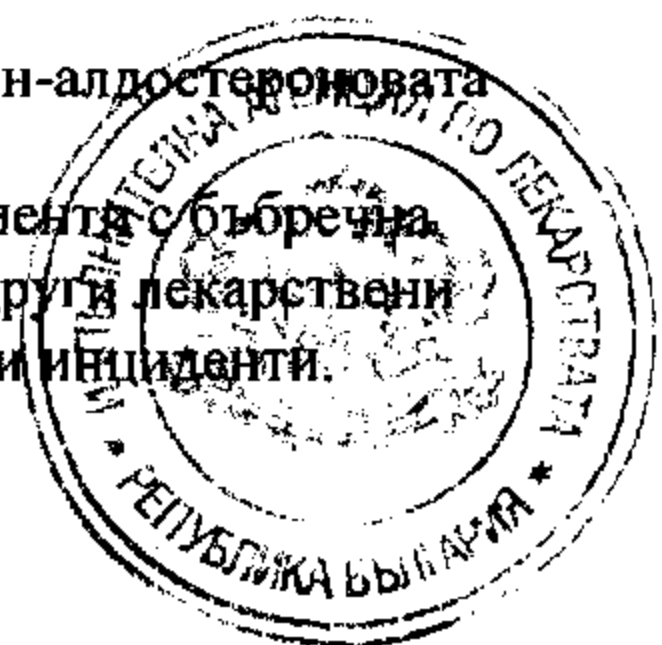
Чернодробно увреждане

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

Хиперкалиемия

Приложението на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да предизвика хиперкалиемия.

Рискът, който може да е фатален, се увеличава в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с диабет, при пациенти, които се лекуват с други лекарствени продукти, повишаващи нивата на калия и/или при пациенти със съпътстващи инциденти.



Преди да се назначи едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се оцени съотношението полза/риск и да се вземат предвид други възможности (вж. също по-долу точка "Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)").

Главните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се има 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: солени 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;
- съпътстващи инциденти, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно утежняване на бъбречното състояние (напр. инфекциозно заболяване), клетъчен лизис (напр. остра исхемия на долните крайници, рабдомиолиза, обширна травма);

При рисковите пациенти се препоръчва строг мониторинг на серумния калий (вижте 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 абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Литий

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

Стеноза на аортната или митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

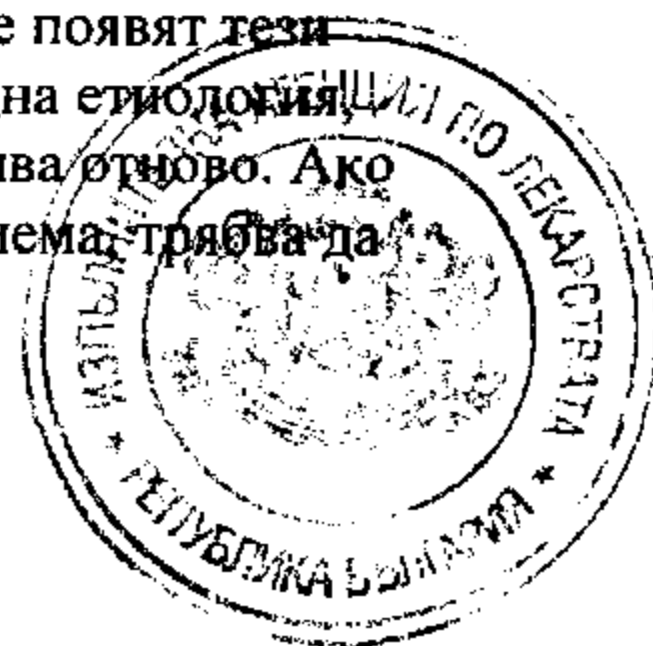
Подобно на други вазодилататори е необходимо внимание при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, както и с обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм

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

Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан, и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново. Ако диарията не се подобри в течение на една седмица след прекратяване на приема, трябва да последва консултация със специалист (напр. гастроентеролог).



Расови особености

Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефектът на олмесартан медоксомил може да бъде в известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус в популацията при чернокожи хипертоници.

Бременност

При бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонисти. Освен ако продължението на лечението с ангиотензин II антагонист 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 започне друго лечение (вижте точка 4.3 и 4.6).

Други

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

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като непоносимост към галактоза, Ларр-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

Ефект 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

Базирайки се на опита с други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви добавки, съдържащи калий или други лекарства, които могат да увеличат нивата на серумния калий (напр. хепарин), може да доведе до повишение на серумния калий (вижте точка 4.4). Ето защо не се препоръчва едновременното приложение.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина в дози > 3 g/ден и COX-2 инхибиторите) и ангиотензин-II рецепторните антагонисти могат да имат синергичен ефект върху намалението на гломерулната филтрация. Рискът от едновременното приложение 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 понижаване 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 лекарственото взаимодействие. Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вижте 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.

Ефект на олмесартан медоксомил върху други лекарства

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. Ето защо не се препоръчва едновременното приложение на литий с олмесартан медоксомил (вижте точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително, 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 сигнификантен 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. Не оказва или има минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром P450 при плъхове. Ето защо не са провеждани проучвания за взаимодействия *in vivo* с известни инхибитори и индуктори на P450 цитохром ензима и не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарства, които се метаболизират от гореизброените цитохром P450 ензими.

Педиатрична популация:

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

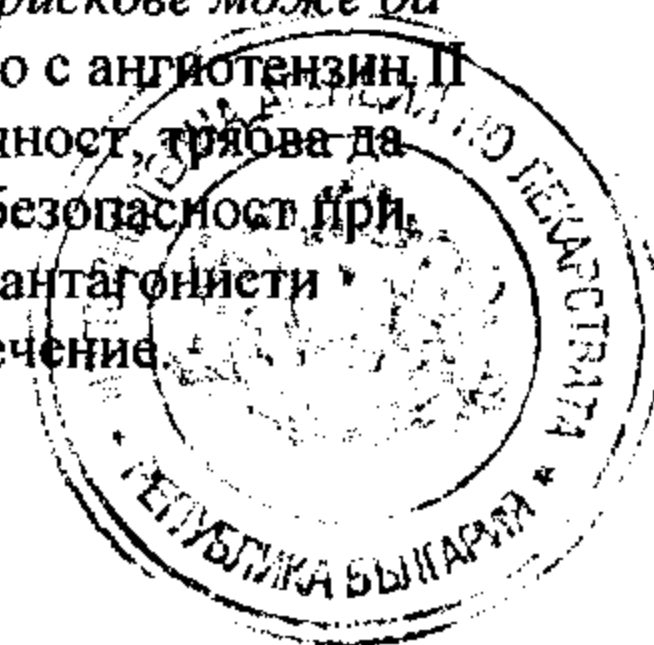
Не е известно дали взаимодействията при деца са сходни с тези при възрастните.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва по време на 2-ри и 3-ти триместър от бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни; независимо от това не може да се изключи леко увеличение на риска. *Тъй като няма контролирани епидемиологични данни за риск при ангиотензин II антагонистите, подобни рискове може да са налични и при този клас лекарства.* Освен ако продължението на лечението с ангиотензин II антагонист 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 у хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вижте също точка 5.3 (“Предклинични данни за безопасност”). При експозиция към ангиотензин II антагонисти през втори и трети 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 (вижте още точка 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове, но не е известно дали олмесартан се екскретира в кърмата при хора. Поради липса на информация за приложението на Тенсар по време на кърмене, Тенсар не се препоръчва и се предпочитат други лечения с по-добре проучен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или при преждевременно родени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тенсар минимално или умерено повлиява способността за шофиране или работа с машини. Понякога може да се появи замаяност или умора при пациенти, които приемат антихипертензивни лекарства, което може да наруши способността за реагиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

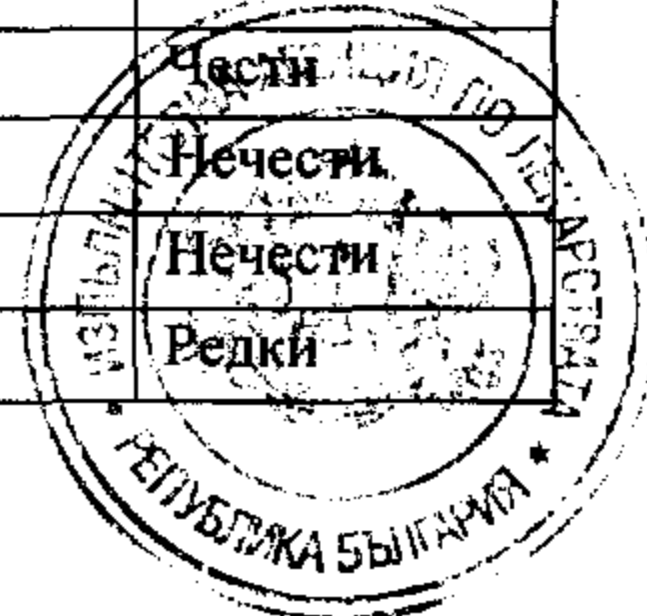
В плацебо-контролирани проучвания с монотерапия, единствената нежелана реакция, която недвусмислено е свързана с лечението, е замаяност (2,5% честота при олмесартан медоксомил и 0,9% при плацебо). Честотата е също малко по-висока при олмесартан медоксомил в сравнение с плацебо за хипертриглицеридемия (2,0% спрямо 1,1%) и за увеличени нива на креатинин фосфокиназа (1,3% спрямо 0,7%).

Таблица с нежелани реакции:

Нежеланите реакции от Тенсар в клинични проучвания, проучвания за безопасност след разрешаване за употреба и от спонтанните съобщения са обединени в таблицата по-долу.

Следната терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите реакции: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA Система/орган 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
	Главоболие	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 уринарния тракт	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
	Апатия	Редки
Изследвания	Повишени нива на чернодробни 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

Педиатрична популация

Безопасността на олмесартан медоксомил е проследявана по време на две клинични проучвания при 361 деца и юноши, на възраст от 1 до 17 години. Въпреки, че характерът и тежестта на нежеланите реакции е сходна с тази на възрастните, честотата на следните реакции е по-висока при деца:

- Кървенето от носа е честа нежелана реакция при деца ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), която не е била наблюдавана при възрастни.
- По време на 3-седмично двойнослепо проучване, честотата на възникналите по време на лечението замаяност и главоболие са почти двойно повече при деца на възраст 6-17 години в групата, приемала високи дози олмесартан медоксомил.

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

Старческа възраст (65 години или повече)

В старческа възраст честотата на хипотонията е леко повишена от рядка на нечеста.

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

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 се проследява внимателно и 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 антагонисти, АТС код: C09C A 08

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Олмесартан медоксомил е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Предполага се, че блокира всички действия на ангиотензин II, медираните 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 дозозависимо, продължително намаление на артериалното кръвно налягане. Няма данни за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при продължително лечение или за ребаунд-хипертония след преустановяване на терапията.

Еднократното приложение на ден на олмесартан медоксомил осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане в продължение на целия 24-часов дозов интервал. Еднократното приложение на ден 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 значителна част от понижаващия артериалното налягане ефект се наблюдава още след първите 2 седмици от лечението. Едновременното 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 заболеваемостта.

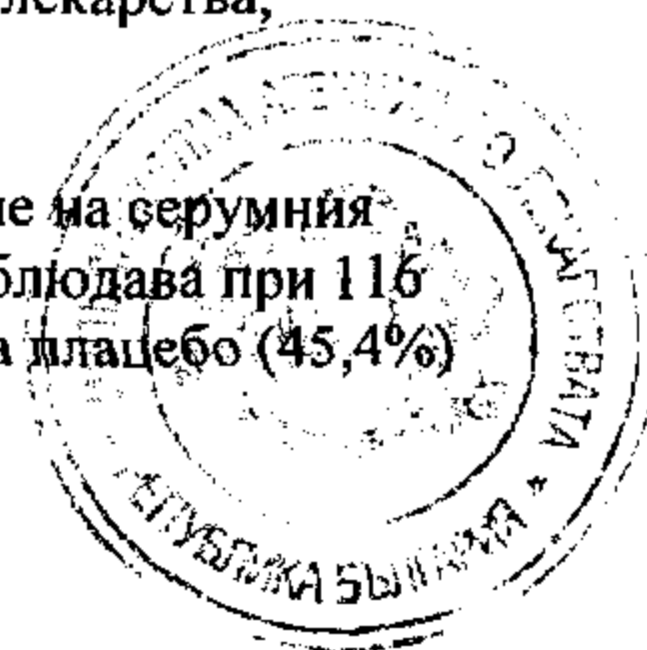
Проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на средния проследяващ период от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на ACE инхибитори или 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 намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

За вторичните крайни цели, 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 (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечносъдова, (11 пациента (0,5%) спрямо 12 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациента (1,2%) спрямо 15 пациента (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечносъдови инциденти.

Проучването Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип 2 с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години, пациентите 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 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

Педиатрична популация

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил в педиатрична популация е изследван в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 302 пациенти с хипертония на възраст 6-17 години. Изследваната популация се състои от кохорта от 112 чернокожи пациенти и друга кохорта, състояща се от 190 пациенти от различни раси, 38 от които чернокожи. Етиологията на хипертонията е предимно есенциална хипертония (при 87% от кохортата с чернокожи пациенти и 67% от кохортата с различни раси). Пациентите с тегло 20 до <35 kg са рандомизирани на 2,5 mg (ниска доза) или 20 mg (висока доза) олмесартан медоксомил веднъж дневно, а пациентите с тегло ≥ 35 kg са рандомизирани на 5 mg (ниска доза) и 40 mg (висока доза) олмесартан медоксомил веднъж дневно. Олмесартан медоксомил значително намалява както систолното, така и диастолното налягане по дозозависим начин след адаптиране спрямо теглото. И ниските, и високите дози олмесартан медоксомил значително намаляват систолното артериално налягане съответно с 6,6 и 11,9 mmHg спрямо изходното ниво. Този ефект е наблюдаван и по време на 2-седмичната рандомизирана фаза на прекъсване на лечението, при което и систолното, и диастолното артериално налягане показват статистически значим ребаунд ефект в плацебо групата, в сравнение с групата, приемала олмесартан. Лечението е ефективно при педиатрични пациенти както с първична, така и с вторична хипертония. Както е наблюдавано и при популацията от възрастни пациенти, понижаването на артериалното налягане е по-слабо при чернокожи пациенти. В същото проучване, 59 пациенти на възраст от 1 до 5 години и тегло ≥ 5 kg, получават 0,3 mg/kg олмесартан медоксомил веднъж дневно в продължение на три седмици по време на отворена фаза, след което са рандомизирани да получават олмесартан медоксомил или плацебо в двойносляпа фаза. В края на втората седмица след прекъсване на лечението, средното най-ниско систолно/диастолно артериално налягане е 3/3 mmHg по-ниско в групата, рандомизирана на олмесартан медоксомил. Тази разлика в артериалното налягане не е статистически значима (95% C.I. -2 to 7/-1 to 7).

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 сърдечносъдова 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 АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е предлекарство. При абсорбиране от гастроинтестиналния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит, олмесартан, от естеразите в чревната лигавица и в порталната кръвна мрежа.

В плазмата или екскретите не се откриват активности на интактен олмесартан медоксомил или интактни странични вериги на медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан, приложен под формата на таблетки, е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват почти линейно с нарастващи еднократни перорални дози до около 80 mg.

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

Не се наблюдават клинично значими полово-зависими разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%). Въпреки това, възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на олмесартан с други едновременно приложени лекарства, свързващи се във висока степен с плазмените белтъци, чрез изместване от местата за свързване, е ниска, което се потвърждава от липсата на клинично-значими взаимодействия между олмесартан медоксомил и варфарин. Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е 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 маркиран ^{14}C -олмесартан медоксомил, 10-16% от радиоактивността се открива в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението на дозата), а остатъкът от откритата радиоактивност се екскретира във фецеса. Имайки предвид системната наличност от 25,6%, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира и чрез бъбречна екскреция (около 40%), и чрез хепато-билиарна екскреция (около 60%). Цялото количество радиоактивност е идентифицирано като олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентерохепаталният метаболизъм на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вижте 4.3).

Крайният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Равновесно състояние се достига след първите няколко дози и след 14 дни многократно дозиране не се наблюдава допълнителна акумулация. Бъбречният клирънс е около 0,5-0,7 l/h и е независим от дозата.



Фармакокинетика при специфични групи

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на олмесартан е изследвана при педиатрични пациенти с хипертония на възраст 1 до 16 години. Клирънсът на олмесартан при педиатрични пациенти е сходен с този на възрастните пациенти след адаптиране спрямо теглото.

Няма фармакокинетична информация за педиатрични пациенти с бъбречно увреждане.

Старческа възраст (65 години или повече)

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, AUC в равновесно състояние се увеличава с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена бъбрена функция, съответно сравнени със здрави контроли (вижте точка 4.2, 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини

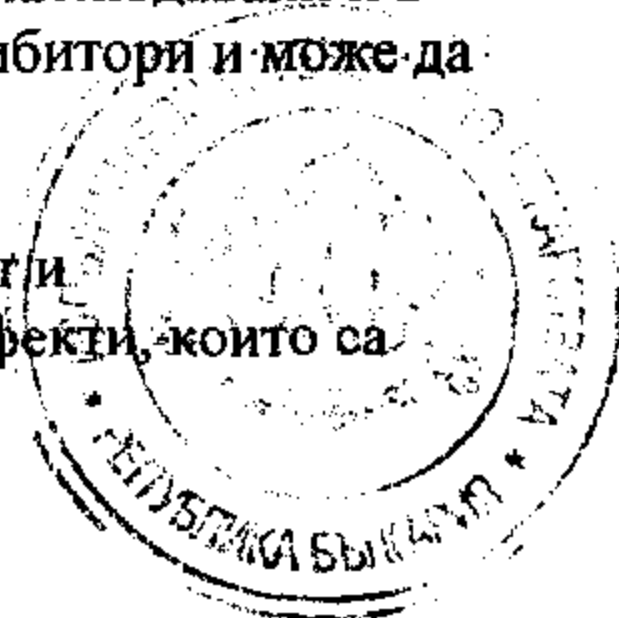
Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4% и 15% намаляване на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.

Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с около 50-52% независимо дали е приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вижте точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил демонстрира подобен ефект като другите AT_1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишени урея и креатинин в кръвта (поради функционални промени в бъбреците поради блокирането на AT_1 -рецепторите); намаление на сърдечната маса; понижено на параметрите на червените кръвни клетки (понижение на еритроцитния брой, хемоглобина и хематокрита); 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 ACE-инхибитори и може да се редуцират с едновременно приложение на натриев хлорид.

И при двата вида се наблюдава увеличение на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юктагломеруларния апарат на бъбрека. Тези ефекти, които са



типични за ACE-инхибиторите и AT₁-рецепторните антагонисти, не показват клинична значимост.

Подобно на други AT₁-рецепторни антагонисти, олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомната чупливост в клетъчни култури *in vitro*. Не се наблюдават значими ефекти в няколко *in vivo* 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 при 2-годишно проучване при плъхове, нито при две 6-месечни проучвания за канцерогенност при мишки, при използване на трансгенни модели.

В репродуктивни проучвания с плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма доказателства за тератогенен ефект. Подобно на други ангиотензин 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 наблюдава 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

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Нискозаместена хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Титаниев диоксид (E 171)

Талк

Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ламиниран полиамид/алуминий/поливинилхлорид/алуминиев блистер.

Опаковка от 14, 28, 56 и 98 филмирани таблетки.

Не всички големини на опаковката може да са налични на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.,
1, Avenue de la Gare,
L-1611, Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тенсар 10 mg - 20050545
Тенсар 20 mg - 20050546
Тенсар 40 mg – 20050547

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

Дата на първо разрешаване: 28.11.2005 г.
Дата на последно подновяване: 24.03.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2018 г.

