

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ - МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕТО

Приложение 1

2016085

BG/MK/MK-99998

01-02-2019

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Танзидор Н 40 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Tansidor Н 40 mg/12,5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 290,7 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, филмирани, овални, двойноизпъкнали таблетки с вдлъбнат релефен надпис надпис 'L347' от едната страна и гладки от другата страна.

Размери: 16 mm x 7,5 mm

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Танзидор Н фиксирана дозова комбинация е показан при възрастни пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил 40 mg.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Възрастни

Препоръчителната доза Танзидор Н 40 mg/12,5 mg е една таблетка дневно.

Танзидор Н може да се предписва на пациенти, чието кръвно налягане не се контролира добре само от 40 mg олмесартан медоксомил.

За удобство, пациентите, които приемат олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид като отделни таблетки могат да бъдат насочени към Танзидор Н 40 mg/12,5 mg, когато дозата на отделните съставки съвпада.

##### Старческа възраст (на 65 или повече години)



В старческа възраст се препоръчва същата доза от комбинацията както при възрастни. Кръвното налягане да се проследява редовно.

#### Бъбречно увреждане

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ ).

Максималната доза олмесартан медоксомил, която може да се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $30 - 60 \text{ ml/min}$ ) е  $20 \text{ mg}$  веднъж дневно, според ограничен опит с по-високи дози в тази група пациенти и се препоръчва периодично проследяване. Затова Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  е противопоказан при всички степени на бъбречно увреждане (виж точки 4.3, 4.4, 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 5.2). Препоръчва се внимателно проследяване на кръвното налягане и бъбречната функция при пациенти с чернодробно нарушения, които приемат диуретици и/или други антихипертензивни лекарства. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, се препоръчва първоначална доза от  $10 \text{ mg}$  олмесартан медоксомил веднъж дневно, като максималната доза не трябва да надвишава  $20 \text{ mg}$  веднъж дневно. Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Затова Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 5.2), както и при холестаза и жлъчна обструкция (вж. точка 4.3).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  при деца и юноши под 18 години не е установена. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  може да се приема със или без храна.

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

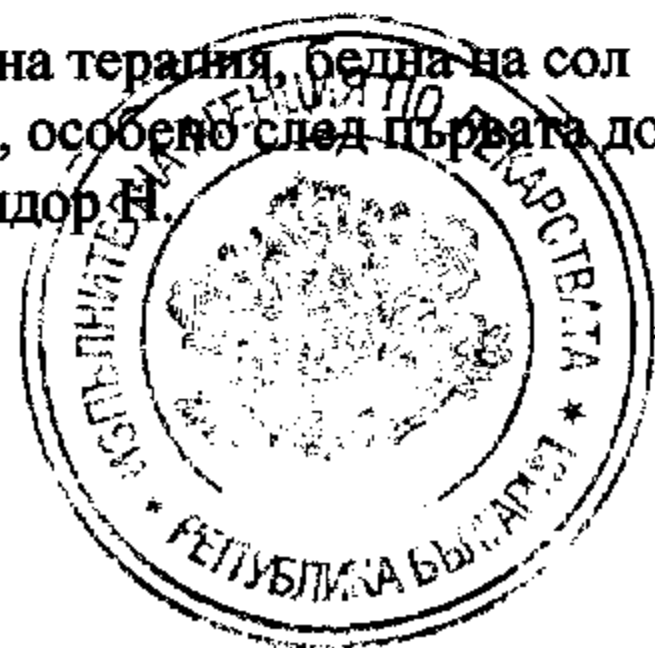
### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други вещества, производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт произведен на сулфонамидите).
- Бъбречно увреждане (виж точки 4.4 и 5.2).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.
- Умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция (виж точка 5.2).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Танзидор Н с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

#### Вътресъдов обемн дефицит

При пациенти с обемн и/или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, бедна на сол диета, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Танзидор Н.



### Други състояния, активиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

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

### 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 проследяване 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.

### 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 и бъбречна трансплантация

Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ ). Максималната доза олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от  $30 \text{ ml/min}$  -  $60 \text{ ml/min}$ ) е  $20 \text{ mg}$  олмесартан медоксомил веднъж дневно. Въпреки това, при такива пациенти олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид  $20 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, креатинин и стойностите на пикочната киселина. Азотемия, свързана с приема на тиазидни диуретици може да възникне при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако е на лице прогресивно бъбречно увреждане, е необходима внимателна преоценка на лечението, като основно трябва да се обмисли прекъсване на лечението с диуретици. Поради това Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  е противопоказан във всички степени на бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Няма опит от приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

### Чернодробно увреждане

Към момента няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане максималната доза е  $20 \text{ mg}$  олмесартан медоксомил.

Освен това, малки промени във водно-електролитния баланс по време на лечението с тиазиди могат да предизвикат чернодробна кома при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб.

Затова употребата на Танзидор Н  $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$  при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, холестаза и билиарна обструкция е противопоказана (вж. точки 4.3, 5.2). Необходимо е повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).



### Стеноза на аортната или митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

### Първичен алдостеронизъм

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

### Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

### Електролитен дисбаланс

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

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

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

Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с усилен диуреза, при пациенти, които получават неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди или адренотропни хормони (АКТХ) (вж. точка 4.5).

Обратно, поради антагонизъм на ангиотензин-II рецепторите ( $AT_1$ ) чрез съставката олмесартан медоксомил на Танзидор Н може да възникне хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се адекватно проследяване на серумния калий при пациенти с риск. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин), трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с Танзидор Н (вж. точка 4.5).

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

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

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



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

#### Литий

Подобно на други ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, не се препоръчва едновременното приложение на Танзидор Н с литий (вж. точка 4.5).

#### Спру-подобна ентеропатия

В много редки случаи се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до година след започване на лечението с лекарствения продукт, 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 лечение с олмесартан и в отсъствие на други видими причинители, лечението с олмесартан трябва да бъде прекратено незабавно и не трябва да се възобновява. В случай, че състоянието на диария не се подобри в седмицата след прекратяване на лечението, трябва да се обмисли консултация с друг специалист (напр. гастроентеролог).

#### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът, един от сулфонамидите, може да причини идиосинкратична реакция водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро настъпващо намаление на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Първоначално лечението е спиране на хидрохлоротиазида по възможно най-бързия начин. Ако вътреочното налягане остава без контрол може да се има предвид и своевременно клинично или хирургично лечение. Към рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да се включи и минала анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

#### Етнически разлики

Подобно на други лекарствени продукти, съдържащи ангиотензин II-рецепторни антагонисти, ефектът на Танзидор Н на понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти е малко по-слаб, в сравнение с останалите пациенти, което най-вероятно се дължи на по-широкото разпространение на по-ниски нива на ренин при чернокожите хипертензивни пациенти.

#### Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазидът, който се съдържа в този лекарствен продукт, може да предизвика позитивиране на резултатите при анти-допинг тестове.

#### Бременност

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

#### Други

Както при останалите антихипертензивни средства, силното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемично мозъчно-съдово заболяване, може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.



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

При употребата на тиазидни диуретици се съобщават обостряне или активиране на системен лупус еритематозес.

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

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

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид:

Едновременно приложение, което не се препоръчва

Литий:

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и, рядко, с ангиотензин II-рецепторни антагонисти е наблюдавано обратимо повишение на серумния литий и токсичността му. Освен това, бъбречният клирънс на литий се понижава от тиазиди и в резултат на това рискът от литиева токсичност може да се повиши. Затова не се препоръчва едновременното приложение на литий с Танзидор Н (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Баклофен:

Антихипертензивното действие може да се повиши.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства:

Нестероидните противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) (напр. ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС), могат да понижат антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и ангиотензин II-рецепторни антагонисти.

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

Едновременно приложение, което трябва да се има предвид

Амифостин:

Антихипертензивното действие може да се повиши.

Други антихипертензивни средства:

Ефектът на понижаване на кръвното налягане на Танзидор Н може да бъде повишен при едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени средства.

Алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти:

Може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

Потенциални взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил:

Едновременно приложение, което не се препоръчва



#### 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).

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

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

#### Секвестрантът на жлъчна киселина колесевалам:

Едновременното прилагане на секвестрантът на жлъчна киселина колесевалам хидрохлорид понижава системната експозиция и плазмените концентрации на олмесартан и намалява  $t_{1/2}$ . Приложението на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевалам хидрохлорид понижава ефекта на взаимодействието на активните вещества. Трябва да се има предвид, че олмесартан медоксомил трябва да се прилага най-малко 4 часа преди колесевалам хидрохлорид (вж. точка 5.2).

#### Допълнителна информация

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

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

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

Олмесартан няма клинично значим инхибиторен ефект върху човешките цитохром Р450 ензими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 *in vitro*, и няма или има минимални индуциращи ефекти при пътховете върху действието на цитохром Р450. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизиращи от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.

#### Потенциални взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид:

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

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

Калий-понижаващия ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да се потенцира от едновременното приложение на други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, адренокортикотропен хормон (АКТХ), амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Затова не се препоръчва едновременното им приложение.

##### Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

##### Калциеви соли:

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



**Холестирамин и колестиполови смоли:**

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

**Дигиталисови гликозиди:**

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да благоприятстват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

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

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато се прилага Танзидор Н с лекарствени продукти, които се повлияват от промяната в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и следните лекарствени продукти, индуциращи *torsades de pointes* (камерна тахикардия) (включително някои антиаритмици):

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

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

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

**Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден):**

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

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

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

**Метформин:**

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

**Бета-блокери и диазоксид:**

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

**Пресорни амини (напр. норадреналин):**

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

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

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

**Амантадин:**

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

**Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат):**



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

*Салицилати:*

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

*Метилдопа:*

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

*Циклоспорин:*

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

*Тетрациклини:*

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран продукт по време на бременност, употребата на Танзидор Н не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Танзидор Н е противопоказана по време на 2<sup>ри</sup> и 3<sup>ти</sup> триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Олмесартан медоксомил:

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

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

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

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

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

Хидрохлоротиазид:



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

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му през 2<sup>-ия</sup> и 3<sup>-ия</sup> триместър може да влоши фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

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

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

#### Кърмене

##### Олмесартан медоксомил:

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

##### Хидрохлоротиазид:

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

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

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

Танзидор Н може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Виене на свят или умора могат да се появят при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, които могат да нарушат способността за реакция.

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

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg са главоболие (2,9 %), замайване (1,9%) и умора (1,0%).

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

Безопасността на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg при високата дозова комбинация е изследвана при клинични проучвания при 3 709 пациенти, получаващи олмесартан медоксомил в комбинация с хидрохлоротиазид.

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при фиксирани комбинации олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в по-ниски концентрации 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg могат да бъдат потенциални нежелани реакции и за олмесартан медоксомил/ хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg и 40 mg/25 mg.



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

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

| MedDRA<br>системно-органични<br>класове      | Нежелани реакции                                    | Честота                              |            |                       |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|-----------------------|
|                                              |                                                     | Олмесартан/<br>хидрохлоро-<br>тиазид | Олмесартан | Хидрохло-<br>ротиазид |
| Инфекции и<br>инфестации                     | Сиаладенит                                          |                                      |            | Редки                 |
| Нарушения на<br>кръвта и лимфната<br>система | Апластична анемия                                   |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Потискане на костния<br>мозък                       |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Хемолитична анемия                                  |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Левкопения                                          |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Неутропения/<br>Агранулоцитоза                      |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Тромбоцитопения                                     |                                      | Нечести    | Редки                 |
| Нарушения на<br>имунната система             | Анафилактични реакции                               |                                      | Нечести    | Нечести               |
| Нарушения на<br>метаболизма и<br>храненето   | Анорексия                                           |                                      |            | Нечести               |
|                                              | Глюкозурия                                          |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хиперкалциемия                                      |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хиперхолестеролемия                                 | Нечести                              |            | Много<br>чести        |
|                                              | Хипергликемия                                       |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хиперкалиемия                                       |                                      | Редки      |                       |
|                                              | Хипертриглицеридемия                                | Нечести                              | Чести      | Много<br>чести        |
|                                              | Хиперурикемия                                       | Нечести                              | Чести      | Много<br>чести        |
|                                              | Хипохлоремия                                        |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хипохлоремична<br>алкалоза                          |                                      |            | Много<br>редки        |
|                                              | Хипокалиемия                                        |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хипомагнезиемия                                     |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хипонатриемия                                       |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Хиперамилаземия                                     |                                      |            | Чести                 |
| Психични<br>нарушения                        | Апатия                                              |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Депресия                                            |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Безпокойство                                        |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Нарушения на съня                                   |                                      |            | Редки                 |
| Нарушения на<br>нервната система             | Състояние на обърканост                             |                                      |            | Чести                 |
|                                              | Конвулсии                                           |                                      |            | Редки                 |
|                                              | Нарушения в съзнанието<br>(като загуба на съзнание) | Редки                                |            |                       |
|                                              | Замайване/примаяване                                | Чести                                | Чести      | Чести                 |
|                                              | Главоболие                                          | Чести                                | Чести      | Редки                 |
|                                              | Загуба на апетит                                    |                                      |            | Нечести               |



|                                                |                                                |         |             |                      |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|-------------|----------------------|
|                                                | Парестезия                                     |         |             | Редки                |
|                                                | Замайване при изправяне                        | Нечести |             |                      |
|                                                | Сънливост                                      | Нечести |             |                      |
|                                                | Синкоп                                         | Нечести |             |                      |
| Нарушения на очите                             | Намалено слъзоотделяне                         |         |             | Редки                |
|                                                | Временно замъгляване на зрението               |         |             | Редки                |
|                                                | Влошаване на съществуващо късогледство         |         |             | Нечести              |
|                                                | Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома     |         |             | С неизвестна честота |
|                                                | Ксантопсия                                     |         |             | Редки                |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | Вертиго                                        | Нечести | Нечести     | Редки                |
| Сърдечни нарушения                             | Ангина пекторис                                |         | Нечести     |                      |
|                                                | Сърдечни аритмии                               |         |             | Редки                |
|                                                | Палпитации                                     | Нечести |             |                      |
| Съдови нарушения                               | Емболия                                        |         |             | Редки                |
|                                                | Хипотония                                      | Нечести | Редки       |                      |
|                                                | Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит) |         |             | Редки                |
|                                                | Ортостатична хипотония                         | Нечести |             | Нечести              |
|                                                | Тромбоза                                       |         |             | Редки                |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Бронхит                                        |         | Чести       |                      |
|                                                | Кашлица                                        | Нечести | Чести       |                      |
|                                                | Диспнея                                        |         |             | Редки                |
|                                                | Интерстициална пневмония                       |         |             | Редки                |
|                                                | Фарингит                                       |         | Чести       |                      |
|                                                | Белодробен оток                                |         |             | Редки                |
|                                                | Респираторен дистрес                           |         |             | Нечести              |
|                                                | Ринит                                          |         | Чести       |                      |
| Стомашно-чревни нарушения                      | Коремна болка                                  | Нечести | Чести       | Чести                |
|                                                | Запек                                          |         |             | Чести                |
|                                                | Диария                                         | Нечести | Чести       | Чести                |
|                                                | Диспепсия                                      | Нечести | Чести       |                      |
|                                                | Стомашно дразнене                              |         |             | Чести                |
|                                                | Гастроентерит                                  |         | Чести       |                      |
|                                                | Метеоризъм                                     |         |             | Чести                |
|                                                | Гадене                                         | Нечести | Чести       | Чести                |
|                                                | Панкреатит                                     |         |             | Редки                |
|                                                | Паралитичен илеус                              |         |             | Много редки          |
|                                                | Повръщане                                      | Нечести | Нечести     | Чести                |
|                                                | Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)       |         | Много редки |                      |
| Хепатобилиарни нарушения                       | Остър холецистит                               |         |             | Редки                |
|                                                | Жълтеница (интрахепатален                      |         |             | Редки                |



|                                                                   |                                              |         |         |         |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|---------|---------|
|                                                                   | холестатичен иктер)                          |         |         |         |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                            | Алергичен дерматит                           |         | Нечести |         |
|                                                                   | Анафилактична кожна реакция                  |         |         | Редки   |
|                                                                   | Ангioneвротичен оток                         | Редки   | Редки   |         |
|                                                                   | Кожни реакции, подобни на лупус еритематодес |         |         | Редки   |
|                                                                   | Екзема                                       | Нечести |         |         |
|                                                                   | Еритем                                       |         |         | Нечести |
|                                                                   | Екзантема                                    |         | Нечести |         |
|                                                                   | Реакции на фоточувствителност                |         |         | Нечести |
|                                                                   | Пруритус                                     |         | Нечести | Нечести |
|                                                                   | Пурпура                                      |         |         | Нечести |
|                                                                   | Обрив                                        | Нечести | Нечести | Нечести |
|                                                                   | Реактивиране на кожен лупус еритематодес     |         |         | Редки   |
|                                                                   | Токсична епидермална некролиза               |         |         | Редки   |
|                                                                   | Уртикария                                    | Редки   | Нечести | Нечести |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан   | Артралгия                                    | Нечести |         |         |
|                                                                   | Артрит                                       |         | Чести   |         |
|                                                                   | Болки в гърба                                | Нечести | Чести   |         |
|                                                                   | Мускулни спазми                              | Нечести | Редки   |         |
|                                                                   | Мускулна слабост                             |         |         | Редки   |
|                                                                   | Миалгия                                      | Нечести | Нечести |         |
|                                                                   | Болка в крайниците                           | Нечести |         |         |
|                                                                   | Парези                                       |         |         | Редки   |
|                                                                   | Скелетна болка                               |         | Чести   |         |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                         | Остра бъбречна недостатъчност                | Редки   | Редки   |         |
|                                                                   | Хематурия                                    | Чести   | Чести   |         |
|                                                                   | Интерстициален нефрит                        |         |         | Редки   |
|                                                                   | Бъбречна недостатъчност                      |         | Редки   |         |
|                                                                   | Бъбречна дисфункция                          |         |         | Редки   |
|                                                                   | Инфекции на пикочните пътища                 |         | Чести   |         |
| Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период | Еректилна дисфункция                         | Нечести |         | Нечести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                  | Астения                                      | Чести   | Нечести |         |
|                                                                   | Болка в гърдите                              | Чести   | Чести   |         |
|                                                                   | Оток на лицето                               |         | Нечести |         |
|                                                                   | Умора                                        | Чести   | Чести   |         |
|                                                                   | Треска                                       |         |         | Редки   |
|                                                                   | Грипоподобни симптоми                        |         | Чести   |         |
|                                                                   | Летаргия                                     |         | Редки   |         |
|                                                                   | Неразположение                               | Редки   | Нечести |         |



|             |                                                |         |       |       |
|-------------|------------------------------------------------|---------|-------|-------|
| Изследвания | Болка                                          |         | Чести |       |
|             | Периферен оток                                 | Чести   | Чести |       |
|             | Слабост                                        | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на аланин аминотрансферазата        | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на аспартат аминотрансферазата      | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на калций в кръвта                  | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на креатинин в кръвта               | Нечести | Редки | Чести |
|             | Повишаване на креатинин фосфокиназата в кръвта |         | Чести |       |
|             | Повишаване на глюкозата в кръвта               | Нечести |       |       |
|             | Понижаване на хематокрита в кръвта             | Редки   |       |       |
|             | Понижаване на хемоглобина в кръвта             | Редки   |       |       |
|             | Повишаване на липидите в кръвта                | Нечести |       |       |
|             | Понижаване на калций в кръвта                  | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на калий в кръвта                   | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на уреа в кръвта                    | Нечести | Чести | Чести |
|             | Повишаване на азота в кръвната уреята          | Редки   |       |       |
|             | Повишена пикочна киселина в кръвта             | Редки   |       |       |
|             | Повишаване на гама глутамил трансферазата      | Нечести |       |       |
|             | Повишаване на чернодробните ензими             |         | Чести |       |

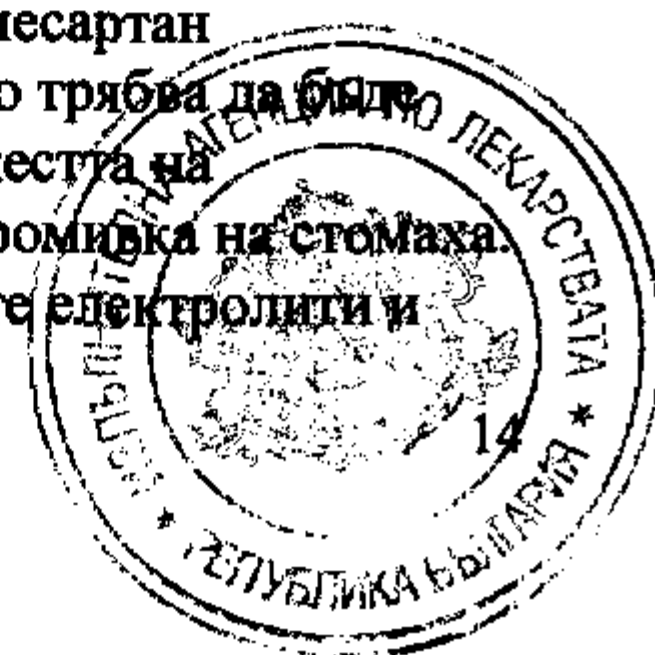
Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани по време на приема на ангиотензин II рецепторни блокери.

#### 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](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за ефектите или лечението при предозиране на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да се следи отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето на приемането и тежестта на симптомите. Предлагащите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. Активният въглен може да бъде полезен при лечението на предозиране. Серумните електролити и



креатинин трябва да бъдат проследявани често. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и спешно да бъдат дадени заместители на солта и обема.

Най-вероятните прояви при предозиране на олмесартан медоксомил се очаква да бъдат хипотония и тахикардия, като може също да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат от прекомерна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозирането са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да предизвика сърдечни аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарствени продукти.

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства, действащи върху системата ренин-ангиотензин, Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09D A 08.

#### Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Танзидор Н е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията на тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите поотделно.

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

Олмесартан медоксомил е перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист. Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулация на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и на бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект на ангиотензин II като блокира свързването му към рецептора на AT1 в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на рецепторите на ангиотензин II (AT1) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза или тахифилаксия при дългосрочно лечение или за рибанунд хипертония след бързо преустановяване на лечението.

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

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



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

Рандомизираното проучване на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, нормоалбуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на средния период на проследяване от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

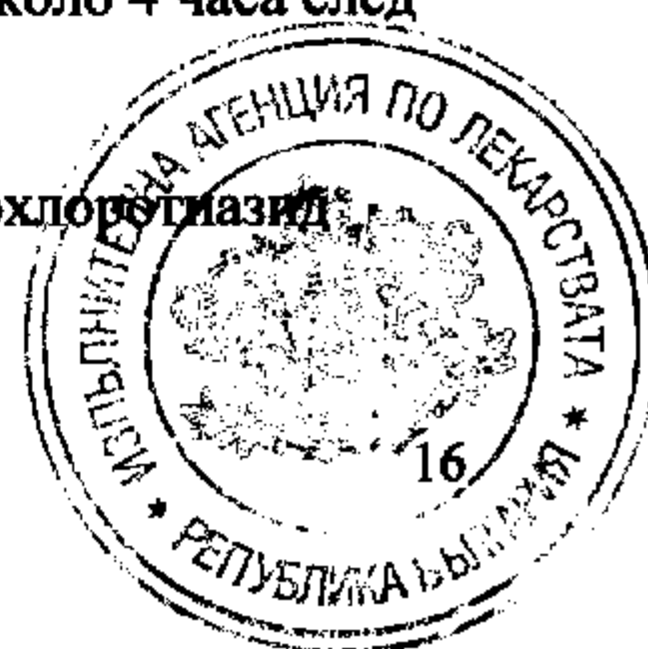
При първична крайна точка, проучването показва значително понижаване на риска за началото на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане, това намаляване на риска вече не е статистически значимо. 8,2% (178 от 2 160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в групата на плацебо развиват микроалбуминурия.

При вторична крайна точка, сърдечно-съдовите инциденти възникват при 96 пациенти (4,3%) при олмесартан и при 94 пациенти (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечно-съдовата смъртност е по-висока при олмесартан в сравнение с лечението с плацебо (15 пациенти (0,7%) спрямо 3 пациента (0,1%)), въпреки сходните нива на не-фатален инсулт (14 пациенти (0,6%) спрямо 8 пациенти (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8%) спрямо 26 пациенти (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечно-съдовата (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е значително повишена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което е вследствие основно от по-високия брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването на олмесартан за понижаване на инцидентите при терминална степен на диабетна нефропатия (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)) изследва ефекта на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови крайни резултати при 577 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 лекарствени средства, включително ACE инхибитори. Първичната комбинирана крайна точка (времето до първото възникване на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречно заболяване, смърт, независимо от причината) се е появила при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) и 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (коefficient на риск 0,97 (95% ДИ 0,75 до 1,24);  $p=0,791$ ). Вторичната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка се е появила при 40 пациенти, лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти, лекувани с плацебо (18,7%). Тези вторичната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациенти, приемащи олмесартан спрямо 3 (1,1%) пациенти, приемащи плацебо, обща смъртност при 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), не-фатален инсулт при 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт при 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), респективно.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е изяснен напълно. Тиазидите повлияват тубулните механизми на бъбреците за реабсорбция на електролити, като пряко увеличават отделянето на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. В резултат на диуретичното действие на хидрохлоротиазид се намалява плазменият обем, повишава се активността на плазмения ренин и се повишава секрецията на алдостерон с последващо повишаване на отделянето в урината на калий и бикарбонати и намаляване на нивата на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка се медира от ангиотензин II и затова едновременно приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист има тенденция да намали загубата на калий, свързана с тиазидните диуретици. При приложение на хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва около 4 часа след приема, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

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



### Клинична ефикасност и безопасност

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

При обобщени плацебо-контролирани проучвания, приложението на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и 20 mg/25 mg води до понижаване на средното систолно/диастолно кръвно налягане, дължащо се на плацебо с минимум 12/7 mmHg и съответно с 16/9 mmHg.

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

Ефективността на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид се поддържа при продължително (една година) лечение. Спиране на терапията с олмесартан медоксомил със или без съпътстващо приложение на хидрохлоротиазид не е довело до повторна поява на хипертония (ребаунд).

Фиксираните дозови комбинации олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg and 40 mg/25 mg са изследвани в три клинични проучвания, включващи 1482 пациенти с хипертония.

Двойно сляпо проучване при есенциална хипертония оценява ефекта на комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg спрямо монотерапия с медоксомил 40 mg, където първичен показател е средното диастолно кръвно налягане в седнало положение.

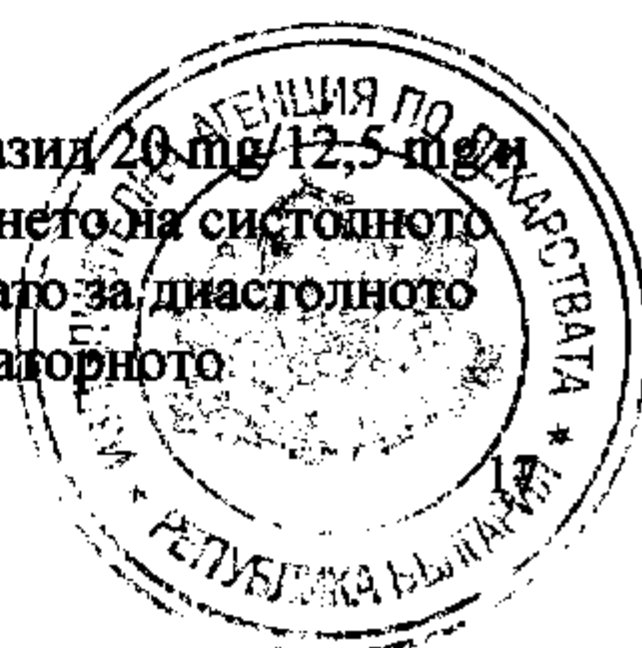
Систолното/диастолното налягане намаляват с 31,9/18,9 mmHg в комбинираната група в сравнение с 26,5/15,8 в групата с монотерапия ( $p < 0.0001$ ) след 8 седмици на лечение.

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

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

Добавянето на хидрохлоротиазид 12,5 mg и 25 mg довело до допълнително понижаване на систолното/диастолно кръвно налягане съответно с 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0.0001$ ) и 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0.0001$ ) в сравнение със самостоятелна терапия с олмесартан медоксомил 40 mg.

Сравнение между пациентите получаващи олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/12,5 mg и пациентите на 40 mg/12,5 mg показва статистически значима разлика в понижаването на систолното налягане от 2,6 mmHg в полза на по-високата дозова комбинация ( $p = 0.0255$ ), докато за диастолното налягане е наблюдавана разлика в понижаването от 0,9 mmHg. Данните от амбулаторното



проследяване на кръвното налягане, базирано на средните промени за 24-часа, дневно и нощно диастолно и систолно кръвно налягане потвърждават резултатите от конвенционалните измервания на кръвното налягане.

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

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

Въпреки това, клинично и статистически значима разлика в полза на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 40 mg/25 mg спрямо олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид 20 mg/25 mg е отчетена в средно 24-часово, дневно/нощно амбулаторно проследяване както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане.

Антихипертензивния ефект на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е бил сходен независимо от възрастта, пола и диабетния статус.

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

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

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

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.

## 5.2 Фармакокинетични свойства



### Абсорбция и разпределение

#### Олмесартан медоксомил:

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

Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват почти линейно с увеличаващи се 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 %), но възможността за клинично значими взаимодействия поради изместване от плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани лекарства, които във висок процент се свързват с плазмените протеини е ниска (което се потвърждава от липсата на клинично-значими взаимодействия между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е малък (16-29 l).

#### Хидрохлоротиазид:

След перорално приложение на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид в комбинация, средното време на пиковите концентрации на хидрохлоротиазид е от 1,5 до 2 часа след приема.

Хидрохлоротиазид се свързва 68% с плазмените протеини и има обем на разпределение 0,83 - 1,14 l/kg.

### Биотрансформация и елиминиране

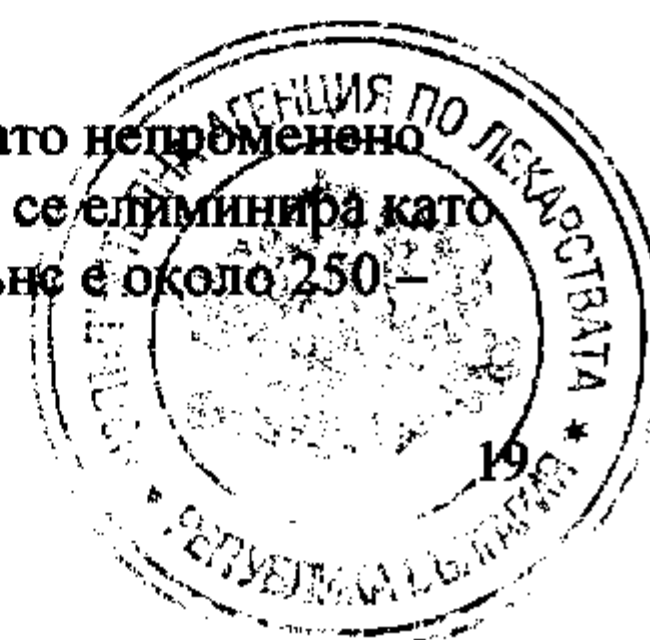
#### Олмесартан медоксомил:

Обикновено общият плазмен клирънс е 1,3 l/h (CV, 19 %) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След еднократно перорално приложение на белязан  $^{14}C$ -олмесартан медоксомил, 10-16 % от приложената радиоактивност се откриват в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението), а остатъкът от откритата радиоактивност се екскретира във фекалиите. Въз основа на системната наличност от 25,6 %, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира и чрез бъбречна екскреция (около 40 %) и чрез хепато-билиарна екскреция (около 60 %). Цялото количество радиоактивност е идентифицирано като олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентерохепталният метаболизъм на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. точка 4.3).

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

#### Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора и почти напълно се екскретира като непроменено активно вещество в урината. Приблизително 60% от перорално приложената доза се елиминира като непроменено активно вещество в урината в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 - 300 ml/min.



Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е 10 – 15 часа.

#### Олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид

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

#### Фармакокинетика при специфични популации

##### *Старческа възраст (на 65 години или повече):*

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

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

##### *Бъбречно увреждане:*

При пациенти с бъбречна недостатъчност, AUC на олмесартан при равновесно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена бъбречна функция, в сравнение със здрави контролни пациенти (вж. точка 4.2, 4.3, 4.4).

Максималната доза олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) не се препоръчва.

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

##### *Чернодробно увреждане:*

След еднократно перорално приложение, AUC на олмесартан се повишава съответно с 6 % и 65 % при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контролни пациенти. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-<sup>ва</sup> час след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане са съответно 0,26 %, 0,34 % и 0,41 %. След многократно дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната стойност на AUC на олмесартан отново е около 65% по-висока отколкото при съответстващите здрави контролни пациенти. Средните стойности на C<sub>max</sub> на олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и здрави лица.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва първоначална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg веднъж дневно. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4)

Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

#### **Взаимодействия на активното вещество**

Секвестрантът на жлъчна киселина колесевалам:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевалам хидрохлорид при здрави пациенти води до понижаване с 28% на C<sub>max</sub> и с 39% на AUC на олмесартан.

Наблюдавано е по-малко взаимодействие, когато олмесартан медоксомил е приложен 4 часа преди колесевалам хидрохлорид, като понижаването е с 4% и 15% съответно на C<sub>max</sub> и AUC.



Елиминационният полуживот на олмесартан е намален съответно с 50 – 52%, независимо дали се прилага едновременно или 4 часа преди приема на колесевалам хидрохлорид (вж. точка 4.5)

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

За всяко едно от отделните вещества и другите лекарствени продукти от този клас, основният токсикологичен прицелен орган на комбинацията са бъбреците. Комбинацията на олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква функционални бъбречни промени (повишаване на азота в серумната урея и на серумния креатинин). Високи дози причиняват тубулна дегенерация и регенерация на бъбреците на плъхове и кучета, вероятно чрез промяна в бъбречната хемодинамика (намалена бъбречна перфузия в резултат от хипотония с тубулна хипоксия и тубулна дегенерация на клетките). В допълнение комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид предизвиква намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и понижаване теглото на сърцето при плъхове.

Тези ефекти са били наблюдавани също и за други AT1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори и изглежда са били причинени от фармакологичното действие на високи дози олмесартан медоксомил, като изглежда, че не се отнасят за хора при препоръчаните терапевтични дози.

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

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Частично заместена хидроксипропил целулоза

Хидроксипропил целулоза

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Полиетиленгликол

Хидроксипропилметил целулоза

Титанов диоксид (E 171)

Жълт железен оксид (E 172)



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

Наличните партии Танзидор Н са опаковани по следния начин:

Блистери от Al//Al: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 и 98 филмирани таблетки

Блистери от PVC/PVDC//Al: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 и 98 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания

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

Sandoz d.d.  
Verovškova 57,  
1000 Ljubljana  
Словения

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

Регистрационен номер: 20160085

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

Първо РУ: 14.03.2016

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

12/2017

