

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Танзидор ДУО 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Танзидор ДУО 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Танзидор ДУО 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Tansidor DUO 20 mg/5 mg film-coated tablets
Tansidor DUO 40 mg/5 mg film-coated tablets
Tansidor DUO 40 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170305/56/57
Разрешение №	1-35831-3 23-11-2017
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Танзидор ДУО 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат 4,20 mg

Танзидор ДУО 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат 8,40 mg

Танзидор ДУО 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат 8,40 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Танзидор ДУО 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Бяла до почти бяла, кръгла филмирана таблетка, с гравирен надпис "20 5" от едната страна, с диаметър около 7,1 mm.

Танзидор ДУО 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Жълта, кръгла филмирана таблетка, с гравирен надпис "40 5" от едната страна, с диаметър около 9,1 mm.

Танзидор ДУО 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Розова, кръгла филмирана таблетка, с гравирен надпис "40 10" от едната страна, с диаметър около 9,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.



Танзидор ДУО е показан при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Танзидор ДУО е 1 таблетка дневно.

Танзидор ДУО 20 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.

Танзидор ДУО 40 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с Танзидор ДУО 20 mg/5 mg.

Танзидор ДУО 40 mg/10 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с Танзидор ДУО 40 mg/5 mg.

Преди да се премине към лечение с фиксирана комбинация се препоръчва постепенно титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

За удобство, пациентите, получаващи олмесартан медоксомил и амлодипин като отделни таблетки, могат да преминат на лечение с таблетки Танзидор ДУО, съдържащи същата доза на отделните компоненти.

Танзидор ДУО може да се приема със или без храна.

Старческа възраст (65 години или повече)

При пациентите в старческа възраст по принцип не е необходимо коригиране на препоръчителната доза, но трябва да се внимава при повишаване на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Ако е необходимо повишаване на дозата до максималната от 40 mg олмесартан медоксомил, артериалното налягане трябва стриктно да се проследява.

Бъбречно увреждане

Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20 – 60 mL/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, поради ограничения опит с по-високи дози в тази група пациенти. Приложението на Танзидор ДУО при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 mL/min) не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване нивата на калия и креатинина.

Чернодробно увреждане

Танзидор ДУО трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната доза не трябва да превишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с увредена чернодробна функция, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства, се препоръчва стриктно следене на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит за приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки относно дозировката не са установени. Поради това, при тези пациенти Танзидор ДУО трябва да се прилага с повишено внимание.

Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Приложението на Танзидор ДУО при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността при приложение на Танзидор ДУО при деца и юноши под 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Тежка чернодробна недостатъчност и билиарна обструкция (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на Танзидор ДУО 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).

Поради наличието на амлодипин в състава си, Танзидор ДУО също така е противопоказан при пациенти с:

- тежка хипотония.
- шок (включително кардиогенен шок).
- обструкция на изхода на лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза).
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хиповолемия или дефицит на натрий

При пациенти, които имат хиповолемия и/или дефицит на натрий в резултат на агресивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Препоръчват се корекция на това състояние преди приложението на Танзидор ДУО или внимателно медицинско наблюдение в началото на лечението.

Други състояния, при които има стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система, като ангиотензин II рецепторни антагонисти, се свързва с тежка хипотония, азотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония

Налице е повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек провеждат лечение с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Танзидор ДУО се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодичното проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Приложението на Танзидор ДУО не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 20 \text{ mL/min}$) (вж. точки 4.2 и 5.2). Няма опит с приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация или при пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс $< 12 \text{ mL/min}$).

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.

Чернодробно увреждане

Експозицията на амлодипин и олмесартан медоксомил е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Необходимо е повишено внимание, когато Танзидор ДУО се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено увреждане, дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (вж. точка 4.2). При пациенти с нарушена чернодробна функция, приложението на амлодипин трябва да се започне с по-ниската доза от дозовия интервал и трябва да се прилага с внимание при началното лечение и при повишаване на дозата. Приложението на Танзидор ДУО при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Хиперкалиемия

Както и при други ангиотензин II антагонисти и АСЕ-инхибитори, в хода на лечението може да настъпи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.5). Препоръчва се стриктно проследяване на нивата на серумния калий при пациенти, изложени на риск.

Съпътстваща употреба на добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (хепарин и т.н.) трябва да се осъществява с повишено внимание и при често проследяване на нивата на калия.

Литий

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, съпътстващото приложение на Танзидор ДУО и литий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Поради наличието на амлодипин в състава на Танзидор ДУО, както при всички вазодилататори, се препоръчва повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм като цяло няма да отговорят на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, при тези пациенти приложението на Танзидор ДУО не се препоръчва.

Сърдечна недостатъчност

При предразположени лица могат да се очакват промени в бъбречната функция като следствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да е зависима от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочен плацебо контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата с амлодипин, отколкото в плацебо групата (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително и амлодипин, трябва да се прилагат с внимание при пациенти със сърдечна



сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

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 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 пациенти 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 прекратяването на приема, трябва да се предвиди последваща консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

Расови особености

Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефект на Танзидор ДУО може да бъде в известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус при чернокожи пациенти с повишено кръвно налягане.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се повишава с внимание (вж. точка 5.2).

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонисти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонист не е напълно необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарства, които са с установен профил на безопасност при приложение по време на бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и при необходимост трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

Както при всяко антихипертензивно лекарство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин
Да се вземе под внимание при едновременно приложение.

Други антихипертензивни средства

Понижаващият артериалното налягане ефект на Танзидор ДУО може да се усили при съпътстващо приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти (напр. алфа-блокери, диуретици).

Вероятни взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Танзидор ДУО

Не се препоръчва едновременно приложение.

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 калия

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин, АСЕ-инхибитори) може да доведе до повишаване на серумните нива на калия (вж. точка 4.4). В случай че комбинацията с Танзидор ДУО се предписват лекарствени продукти, които повлияват серумните нива на калия, се препоръчва проследяване на серумните нива на калия.

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност се съобщават в хода на съпътстващото приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко с ангиотензин II антагонисти. Поради това не се препоръчва съпътстващо приложение на Танзидор ДУО и литий (вж. точка 4.4). В случай, че едновременното приложение на Танзидор ДУО и литий е необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременно приложение, изискващо внимание.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Още повече, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция и може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на такова съпътстващо лечение, а също така и достатъчна хидратация на пациента.

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 (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 всеки от компонентите при здрави лица.

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

Потенциални взаимодействия, свързани с амлодипин, влизащ в състава на Танзидор ДУО

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин



СУР3А4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични лекарства, макролиди като еритромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на амлодипиновата експозиция. Клиничното значение на тези фармакокинетични промени може да са по-изявени при пациенти в старческа възраст. Поради тази причина може да се наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на СУР3А4. Съществува повишен риск от поява на хипотония при пациенти, получаващи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

СУР3А4 индуктори

Няма налични данни относно влиянието на СУР3А4 индуктори върху амлодипин.

Едновременното приложение на СУР3А4 индуктори (т.е. рифампицин, жълт кантарион) може да доведат до понижаване на плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се прилага с внимание с СУР3А4 индуктори.

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да се увеличи при някои пациенти, което ще доведе до увеличаване на ефекта за понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална вентрикуларна фибрилация и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на намаляване на кръвното налягане на амлодипин се наслагват към ефектите на други антихипертензивни средства.

В клинични проучвания, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличаване на експозицията към симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно при пациенти, които приемат амлодипин.

Такролимус: Има риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичния ефект на такролимус, прилагането на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, налага наблюдение на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата, когато е необходимо.

Циклоспорин: В проспективно проучване на бъбречно трансплантирани пациенти е наблюдавано средно 40% увеличение на минималните нива на циклоспорин, когато е използван едновременно с амлодипин. Едновременното приложение на Танзидор ДУО с циклоспорин може да повиши експозицията към циклоспорин. При едновременната им употреба трябва да се мониторира нивата на циклоспорин и при необходимост да се редуцира дозата му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност (вж. точка 4.3)

Няма данни относно приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин при бременни пациентки. Не са провеждани проучвания с олмесартан медоксомил/амлодипин за репродуктивна токсичност при животни.

Олмесартан медоксомил

Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Приложението на ангиотензин II антагонисти е противопоказано през 2^{ри} и 3^{ти} триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; слабо повишаване на риска, обаче, не може да се изключи. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II антагонисти, сходен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонисти се счита за изключително важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозиция на лечение с ангиотензин II антагонисти по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията към ангиотензин II антагонисти започне от втори триместър, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбреци и череп. Кърмачета, чиито майки приемат ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат редовно проследявани за настъпване на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Данните от ограничен брой бременности, при които се е прилагало амлодипин, не показват, че амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори имат увреждащ ефект върху здравето на фетуса. Въпреки това, може да има риск от протрахиране на раждане.

Следователно, Танзидор ДУО не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в кърмата при плъхове. Не е ясно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата при хора. Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата. Сходни блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип се екскретират в кърмата.

Поради липса на информация за употребата на олмесартан и амлодипин по време на кърмене, приложението на Танзидор ДУО не се препоръчва и за предпочитане е друго лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено ако детето е новородено или е родено преждевременно.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщавани обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни относно възможния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване с плъхове са установени нежелани реакции върху фертилитета при мъжки индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Танзидор ДУО може минимално или умерено да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Замаяност, главоболие, гадене или умора може да възникнат понякога при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реагиране. Препоръчва се внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечение с олмесартан медоксомил/амлодипин са периферен оток (11,3%), главоболие (5,3%) и замаяност (4,9%). Нежеланите лекарствени реакции при употребата на олмесартан медоксомил/амлодипин от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са



обобщени в таблиците по-долу, както и нежелани лекарствени реакции на отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин, въз основа на профила на безопасност на тези вещества.

Следващите термини се използват с цел да се класифицира изявата на нежелани лекарствени реакции:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинация олмесартан/ амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитопения			Много редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергична реакция/лекарствена свръхчувствителност	Редки		Много редки
	Анафилактична реакция		Нечести	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия			Много чести
	Хиперкалиемия	Нечести	Редки	
	Хипертриглицеридемия		Чести	
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Безсъние			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Понижено либидо	Нечести		
	Промени в настроението (включително тревожност)			Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгеузия			Нечести
	Екстрапирамидно нарушение			С неизвестна честота
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Повишен мускулен тонус (хипертонус)			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		



	Парестезии	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Замаяност в изправено положение	Нечести		
	Нарушение на съня			Нечести
	Сънливост			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
Нарушения на очите	Нарушения в зрението (включително диплопия)			Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			Нечести
	Вертиго	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (включително влошаване на ангина пекторис)
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитации	Нечести		Чести
	Тахикардия	Нечести		
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	Редки	Нечести
	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Зачервяване	Редки		Чести
	Васкулит			Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести
	Диспнея	Нечести		Чести
	Фарингит		Чести	
	Ринит		Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка		Чести	Чести
	Променена чревна функция (включително диария или запек)			Чести
	Запек	Нечести		
	Диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести	Чести
	Гастрит			Много редки
	Гастроенетрит		Чести	
	Гингивална хиперплазия			Много редки



	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Много редки
	Болка в горната част на корема	Нечести		
	Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
	Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)		Много редки	
Хепато-билиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	Много редки (често последвани от холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Жълтеница			Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia			Нечести
	Ангioneвротичен едем		Редки	Много редки
	Алергичен дерматит		Нечести	
	Еритема мултиформе			Много редки
	Екзантем		Нечести	Нечести
	Ексфолиативен дерматит			Много редки
	Хиперхидроза			Нечести
	Фоточувствителност			Много редки
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Оток на Квинке			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промяна на цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезените			Чести
	Артралгия			Нечести
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	Нечести
	Мускулен спазъм	Нечести	Редки	Чести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести		
	Костна болка		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			
	Нарушения на			



	уринирането			
	Никтурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекции на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Еректилна дисфункция/ импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Нечести	Чести
	Болка в гърдите		Чести	Нечести
	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Умора	Чести	Чести	Чести
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Общо неразположение		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
	Оток с тестовата консистенция	Чести		
Изследвания	Повишени стойности на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишени стойности на креатинин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта		Чести	
	Повишени нива на пикочна киселина	Нечести		
	Повишени нива на гама глутамил трансфераза	Нечести		
	Понижаване на телесното тегло			Нечести
	Повишаване на телесното тегло			Нечести

Съобщават се единични случаи на рабдомиолиза във времева връзка с приема на рецепторни блокери на ангиотензин II. Съобщавани са единични случаи на екстрапирамиден синдром при пациенти, лекувани с амлодипин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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



подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит с предозиране на олмесартан медоксомил/амлодипин. Най-вероятните ефекти на предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да настъпи в случай че има парасимпатikusова (вагусова) стимулация. Може да се очаква, че предозиране с амлодипин ще доведе до значима периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално дълготрайна системна хипотония достигаща и включваща шок с фатален изход.

Лечение

В случай че таблетките са приети скоро, може да се направи стомашна промивка. При здрави лица приложението на активен въглен незабавно или до два часа след приема на амлодипин е показало, че значимо понижава абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, произлизаща от предозиране на олмесартан медоксомил/амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулиращия обем и диурезата. За възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане би могъл да помогне вазоконстриктор при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат може да бъде от полза при преодоляване на ефекта на блокадата на калциевите канали.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата няма да бъде от полза. Способността на олмесартан да се диализира не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II антагонисти и блокери на калциевите канали, АТС код C09DB02.

Механизъм на действие

Танзидор ДУО е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил, и блокер на калциевите канали, амлодипинов безилат. Комбинацията на тези активни вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен в сравнение с всеки компонент поотделно.

Клинична ефикасност и безопасност

Олмесартан медоксомил/амлодипин

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано с факториален дизайн проучване при 1940 пациенти (71% пациенти от кавказката раса и 29% пациенти от друга раса), лечението с всяка комбинирана доза олмесартан медоксомил/амлодипин води до значимо по-голямо понижаване на диастолното и систолното артериално налягане в сравнение със съответните компоненти при монотерапия. Средното изменение на систолното/диастолното артериално налягане е дозозависимо: -24/-14 mmHg (комбинация 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация 40 mg/5 mg) и -30/-19 mmHg (комбинация 40 mg/10 mg).

Олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg. По сходен начин олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 4,7/3,5 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg.



Процентът на пациентите, достигащи прицелното артериално налягане (< 140/90 mmHg за пациенти без диабет и < 130/80 mmHg за пациенти с диабет) е 42,5%, 51,0% и 49,1% съответно за олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg и 40 mg/10 mg.

По-голямата част от антихипертензивния ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин като цяло се достига в първите 2 седмици от лечението.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността на прибавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане е с недостатъчен контрол след 8-седмична монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил.

При пациенти, които продължават да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил, систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -10,6/ -7,8 mmHg след последващи 8 седмици. Прибавянето на 5 mg амлодипин за 8 седмици води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

Процентът на пациентите, които достигат прицелното артериално налягане (< 140/90 mmHg при пациенти без диабет и < 130/80 mmHg при пациенти с диабет) е 44,5% за комбинацията 20 mg/5 mg в сравнение с 28,5% за 20 mg олмесартан медоксомил.

Последващо проучване оценява прибавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане не се контролира достатъчно след 8-седмична монотерапия с 5 mg амлодипин.

При пациенти, които продължават да приемат само 5 mg амлодипин, систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -9,9/ -5,7 mmHg през следващите 8 седмици. Прибавянето на 20 mg олмесартан медоксомил води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -15,3/-9,3 mmHg и прибавянето на 40 mg олмесартан медоксомил води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Процентът на пациентите, достигащи прицелното артериално налягане (< 140/90 mmHg за пациенти без диабет и < 130/80 mmHg за пациенти с диабет) е 29,9% за групата, която продължава да приема само 5 mg амлодипин, 53,5% за олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg и 50,5% за олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg.

Рандомизирани данни при пациенти с неконтролирана артериална хипертония, сравняващи приложението на средна доза комбинирана терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин спрямо повишаването до най-високата доза монотерапия с амлодипин или олмесартан, не са налични.

Трите проучвания потвърждават, че понижаваният артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин веднъж дневно се поддържа през 24-часовия дозов интервал с начално-максимални съотношения от 71% до 82% за систолния и диастолния отговор и с 24-часова ефективност, потвърдена посредством амбулаторно мониториране на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин е сходен, независимо от възрастта и пола, и е сходен при пациенти с или без диабет.

В две отворени, нерандомизирани, удължени проучвания трайната ефикасност при приложение на олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg е демонстрирана на първата година за 49 - 67% от пациентите.

Олмесартан медоксомил

Компонентът олмесартан медоксомил в състава на Танзидор ДУО е селективен ангиотензин II тип 1 (AT1) рецепторен антагонист. Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активен метаболит олмесартан. Ангиотензин II е главния вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията 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-секретирания ефект на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му към рецептора на AT1 в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на рецепторите на ангиотензин II (AT1) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II, и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.



При хипертония, олмесартан медоксомил води до дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибануд хипертония след бързо преустановяване на лечението. След еднократно дневно приложение при пациенти с хипертония, олмесартан медоксомил води до ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане през 24-часовия дозов интервал. Еднократното дневно дозиране води до сходно понижаване на артериалното налягане както и двукратното дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериалното 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 заболяемостта е все още неизвестен. Проучването "Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия" (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов 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 АСЕ-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, сърдечно-съдови инциденти възникват при 96 пациенти (4,3%) при олмесартан и при 94 пациенти (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечно-съдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) спрямо 3 пациенти (0,1%)), въпреки сходните нива на нефатален 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-съдова (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването "Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия" (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови 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 АСЕ-инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% ДИ 0,75 до 1,24); p=0,791). Комбинираната вторична сърдечно-съдова крайна цел се наблюдава при 40 пациенти, лекувани с олмесартан (14,2%) и при 53 пациенти, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна цел включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациенти, 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.

Амлодипин

Компонентът амлодипин в състава на Танзидор ДУО е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони през волтаж-зависимите L-типни калциеви канали в сърцето и гладките мускули. Експерименталните данни посочват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите свързващи места. Амлодипин е сравнително вазоселективен, с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение със сърдечните мускулни клетки. Антихипертензивният ефект на амлодипин



произлиза от директния релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферната резистентност и по този начин на артериалното налягане. При пациенти с хипертония, амлодипин причинява дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония при приложение на първата доза, на тахифилаксия при продължително лечение или за рибануд хипертония след рязко преустановяване на лечението.

След приложението на терапевтични дози на пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в лежачо, седящо и изправено положение. Хроничното приложение на амлодипин не се свързва със значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтични дози амлодипин понижават бъбречната съдова резистентност и повишават скоростта на гломерулна филтрация и ефективния бъбречен плазмоток без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

В хемодинамични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и в клинични проучвания, базирани на тестове с натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA, е установено, че амлодипин не причинява никакво клинично влошаване, оценено посредством издръжливостта на физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните белези и симптоми.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), с дизайн за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност с клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и ACE-инхибитори, показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и болестност при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност с клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни за подлежаща исхемична болест, при постоянни дози от ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не оказва влияние върху общата или сърдечната смъртност. В същата популация, амлодипин се асоциира с повишена честота на съобщенията за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаващата се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Проучване за лечение за превенция на сърдечни инциденти (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост-смъртност, наречено "Проучване за антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за превенция на сърдечни инциденти" (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) е представено, за да сравни по-нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE-инхибитор) като терапии на първи избор спрямо тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония. Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 или повече са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите имат поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително: предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване) или описано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настоящо тютюнопушене (21,9%). Първичната крайна цел е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Няма значими разлики в началната крайна цел между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% ДИ (0,90-1,07) p=0,65. От вторичните цели честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечно-съдова крайна цел) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с тази на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] p<0,001). Въпреки това няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон (RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0,20).

Друга информация

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания "Текущо глобално изпитване за сравнение на точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл" (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) и "Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство на



въпросите на ветераните” (VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) проучват употребата на комбинацията от АСЕ-инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

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

Следователно, АСЕ-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 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 представящите 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

Олмесартан медоксомил/амлодипин

След перорален прием на олмесартан медоксомил/амлодипин, максималните плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно на 1,5 – 2 час и на 6 – 8 час. Скоростта и степента на абсорбция на двете активни вещества на олмесартан медоксомил/амлодипин са еквивалентни на скоростта и степента на абсорбция, последващи приема на двата компонента като отделни таблетки. Храната не повлиява бионаличността на олмесартан и амлодипин от Танзидор ДУО.

Олмесартан медоксомил

Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е предлекарство. Той бързо се конвертира до фармакологично активен метаболит олмесартан от естерази в чревната лигавица и в порталния кръвоток посредством абсорбция в стомашно-чревния тракт. В плазмата или секретите не се установява интактен олмесартан медоксомил или интактна странична верига на частта медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан от таблетната форма е 25.6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорален прием на олмесартан медоксомил и плазмените концентрации на олмесартан се повишават приблизително линейно с повишаващи се еднократни перорални дози, достигащи до около 80 mg.

Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и поради това олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими различия, свързани с пола, по отношения на фармакокинетиката.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%), но възможността за клинично значими взаимодействия, свързани с конкуриране за свързващите места с плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани активни вещества, които се свързват във висока степен с плазмените протеини, е ниска (което се потвърждава от липсата на клинично значимо въздействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан към кръвните клетки е пренебрежимо малко. Средният обем на разпределение след интравенозно дозиране е нисък (16 – 29 L).



Биотрансформация и елиминиране

Общият плазмен клирънс на олмесартан по принцип е 1,3 L/час (CV, 19%) и е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 L/час). След прилагане на единична перорална доза с белязан с ¹⁴C-олмесартан медоксомил, 10% – 16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението на дозата) и остатъка от установената радиоактивност се екскретира във фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 60%). Цялата остатъчна радиоактивност се установява като олмесартан. Не се установява друг значим метаболит. Ентеро-хепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретират по жлъчен път, приложението при пациенти с обструкция на жлъчните пътища е противопоказано (вж. точка 4.3).

Крайният полуживот на елиминиране на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Равновесно състояние се достига след първите няколко дози и не се наблюдава последващо акумулиране след 14-дневен повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 – 0,7 L/час и не зависи от дозата.

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини

Едновременното приложение 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 (вж. точка 4.5).

Амлодипин

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени нива около 6-12 часа след приемане на доза. Абсолютната бионаличност е оценена между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 L/kg. *In vitro* проучвания показват, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от едновременния прием с храна.

Биотрансформация и елиминиране

Крайният полуживот на елиминиране е около 35-50 часа, съответстващ при дозиране веднъж дневно. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Олмесартан медоксомил и амлодипин

Специални популации

Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

При деца липсват фармакокинетични данни.

Старческа възраст (на 65 години или повече)

При пациенти с хипертония, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65 – 75 години) и с около 44% при много възрастни пациенти (≥ 75 години) в сравнение с по-младата възрастова група (вж. точка 4.2). Това може да бъде поне донякъде свързано със средно понижаване на бъбречната функция при тези пациенти. Препоръчваният дозов режим за пациенти в старческа възраст, обаче, същият, въпреки че е необходимо повишено внимание, когато се повишава дозата.

Времето за постигане на максималната плазмена концентрация на амлодипин е едно и също при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин може да се



понижи в резултат на увеличаване на AUC и на полуживота на елиминирани при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на полуживота на елиминирани при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са очаквани за възрастовата група в това проучване (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здравите контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Амлодипин се метаболизира екстензивно до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено с урината. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в нормалната доза. Амлодипин не се диализира.

Чернодробно увреждане

След еднократно перорално приложение, нивата на AUC на олмесартан са 6% и 65% по-високи съответно при пациенти с леко и умерено увредена чернодробна функция, в сравнение със съответстващите им здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан 2 часа след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След повтарящо се дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е приблизително 65% по-високо от съответните здрави контроли. Средните C_{max} нива на олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Клирънсът на амлодипин е понижен и полуживотът е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, което води до повишаване на AUC с около 40% – 60% (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на неклиничния профил на токсичност на всяка от съставките не се очаква усилване на токсичността за комбинацията, тъй като всяко вещество има различни прицелни органи, т.е. бъбреците за олмесартан медоксомил и сърцето за амлодипин.

В 3-месечно проучване за токсичност на повтарящи се дози на перорално прилагана комбинация на олмесартан медоксомил/амлодипин при плъхове се наблюдават следните нарушения: понижаване на показателите на червените кръвни клетки и промени в бъбреците, като и двете могат да бъдат причинени от веществото олмесартан медоксомил; изменения в червата (дилатация на лумена и дифузно уплътняване на мукозата на илеума и колона), надбъбречни жлези (хипертрофия на гломеруларните кортикални клетки и вакуолизация на фасцикуларните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите на млечните жлези, което може да бъде причинено от веществото амлодипин. Тези промени не усилват нито една от съобщената преди това и съществуваща токсичност на отделните компоненти, нито причинява нова токсичност и не се наблюдават токсикологично синергични ефекти.

Олмесартан медоксомил

При проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил показва сходни ефекти на другите AT1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишена кръвна урея (BUN) и креатинин; понижаване теглото на сърцето; понижаване показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил също така настъпват в предклиничните проучвания за други AT1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори и могат да бъдат намалени посредством съпътстващо перорално приложение на натриев хлорид. И при двата вида се наблюдава повишена плазмена ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните



клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа ACE-инхибитори и други AT1 рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

Както и другите AT1 рецепторни антагонисти е установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните накъсвания в клетъчни култури *in vitro*. Не се наблюдават съответни ефекти в няколко *in vivo* проучвания, в които се прилага олмесартан медоксомил в много високи перорални дози, достигащи 2000 mg/kg. Цялостните данни от разширената програма за изследване на генотоксичност предполагат, че е много малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинично приложение.

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

В репродуктивни проучвания при плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма данни за тератогенен ефект. Подобно на другите ангиотензин II антагонисти, преживяемостта на поколението е намалена след експозиция на олмесартан медоксомил и се наблюдава тазова дилатация на бъбреците след експозиция на майките в късна бременност и по време на кърмене. Подобно на другите антихипертензивни средства, олмесартан медоксомил е показал, че е по-токсичен за бременни зайци, отколкото за бременни плъхове. Въпреки това няма данни за фетотоксичен ефект.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки са показали забавяне на раждането, увеличена продължителност на раждането и понижена преживяемост на потомството при дозировка около 50 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора на база съотношението mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора на база съотношението на 10 mg на mg/m²). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипинов безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора на базата на съотношението mg/kg, са установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Канцерогенност, мутагенност

Плъхове и мишки, лекувани с амлодипин при прием за две години, при концентрация изчислена да осигури нива на дневна доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на съотношението mg/m², а за плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна доза) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не за плъхове.

Мутагенни проучвания показват, че няма лекарствено-свързани ефекти както на генно, така и на хромозомно ниво.

*На базата на тегло на пациенти 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий

Нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Магнезиев стеарат

Силицифицирана микрокристална целулоза



Танзидор ДУО 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Покритие на таблетката

Поливинилов алкохол-частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол/PEG 3350
Талк

Танзидор ДУО 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Покритие на таблетката

Поливинилов алкохол-частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол/PEG 3350
Талк
Железен оксид жълт (E172)

Танзидор ДУО 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Покритие на таблетката

Поливинилов алкохол-частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол/PEG 3350
Талк
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
След първо отваряне на бутилката, 100 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от AL-AL, отварящи се чрез натиск (OPA/Al/PVC-Al)
HDPE бутилка с полипропиленова капачка на винт, защитена срещу отваряне от деца, с означение за първо отваряне или безцветен покриващ вътрешен слой, съдържащ в бутилката сушител, който не трябва да се поглъща.

Видове опаковки:
Блистери от AL-AL
10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 филмирани таблетки

Танзидор ДУО 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Танзидор ДУО 40 mg/5 mg филмирани таблетки
HDPE бутилка
28, 100, 250 филмирани таблетки с една кутийка, включваща 1 g сушител за бутилка



Танзидор ДУО 40 mg/10 mg филмирани таблетки

HDPE бутилка

28 и 100 филмирани таблетки с една кутийка, включваща 1 g сушител за бутилка

250 филмирани таблетки с една или две кутийки, включващи 2 g сушител (2x 1 g или 1x 2 g) за бутилка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Танзидор ДУО 20 mg/5 mg Per.No:

Танзидор ДУО 40 mg/5 mg Per.No:

Танзидор ДУО 40 mg/10 mg Per.No:

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2017

