

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220132/33
Разрешение №	64861-211-03-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Актелсар Дуо 80 mg/5 mg таблетки  
Actelsar Duo 80 mg/5 mg tablets

Актелсар Дуо 80 mg/10 mg таблетки  
Actelsar Duo 80 mg/10 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Актелсар Дуо 80 mg/5 mg таблетки

Двуслойни таблетки, бели или почти бели от едната страна и розови от другата страна, с приемливи леки петънца от розовата страна, продълговати, двойноизпъкнали с размери приблизително 15 x 7 mm.

Актелсар Дуо 80 mg/10 mg таблетки

Двуслойни таблетки, бели или почти бели от едната страна и жълти от другата страна, с приемливи леки петънца от жълтата страна, продълговати, двойноизпъкнали с размери приблизително 15 x 7 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни:

##### Допълваща терапия

Актелсар Дуо 80 mg/5 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с комбинацията от 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин.

Актелсар Дуо 80 mg/10 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с комбинацията от 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин или с комбинацията от 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин.

##### Заместителна терапия

Възрастни пациенти, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това да приемат таблетки Актелсар Дуо, съдържащи същите компоненти със същите дози.





## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка дневно.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин дневно. Този лекарствен продукт е показан за дългосрочно лечение.

Приемането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили, в резултат на повишаване на бионаличността (вж. точка 4.5).

### Допълваща терапия

Актелсар Дуо 80 mg/5 mg е показан при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при лечение с Актелсар Дуо 40 mg/5 mg.

Актелсар Дуо 80 mg/10 mg е показан при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при лечение с Актелсар Дуо 40 mg/10 mg или Актелсар Дуо 80 mg/5 mg.

Препоръчва се отделно титриране на дозите на двата компонента (т.е. амлодипин и телмисартан) преди преминаване към фиксираната дозова комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната дозова комбинация.

Пациентите, лекувани с 10 mg амлодипин, при които възникват дозозависими нежелани реакции, като оток, могат да преминат на терапия с Актелсар Дуо 40 mg/5 mg веднъж дневно, намалявайки дозата амлодипин, без така да се намалява очакваният антихипертензивен отговор.

### Заместителна терапия

Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това веднъж дневно да приемат таблетки Актелсар Дуо, съдържащи същите компоненти със същите дози в една таблетка.

### Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. Има малко информация за прилагането при много възрастни пациенти.

При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на прилагане на амлодипин, но при увеличаване на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

### Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва употребата на телмисартан/амлодипин да става с повишено внимание, тъй като амлодипин не се диализира, а телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира (вж. също точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

### Чернодробно увреждане

Актелсар Дуо е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на телмисартан/амлодипин при деца под 18-годишна възраст не





са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Актелсар Дуо може да се приема със или без храна. Препоръчва се приемането на Актелсар Дуо с малко количество течност.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жлъчни обструктивни нарушения и тежко чернодробно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

##### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни блокери. Освен когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни блокери се смята за наложително, пациентките, планиращи да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. След установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е целесъобразно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Чернодробно увреждане

Телмисартан се елиминира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни жлъчни заболявания или чернодробна недостатъчност може да се очаква понижен клирънс. Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, като не са установени препоръки за дозата. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започне с доза в долния край на дозовия интервал и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание.

##### Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречно увреждане.

##### Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит относно приложението на телмисартан/амлодипин при пациенти със скоростна



трансплантация на бъбрек. Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира, а амлодипин не се диализира.

#### Пациенти с хиповолемиа и/или изчерпване на натрия

При пациенти с хиповолемиа и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане, може да възникне симптоматична хипотония, особено след първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие на лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде направено интравенозно вливане на нормален физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане лечението може да бъде продължено.

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

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемиа 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 съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм в общия случай не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия Както при другите съдоразширяващи средства, изисква се специално внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Нестабилна стенокардия, остър инфаркт на миокарда

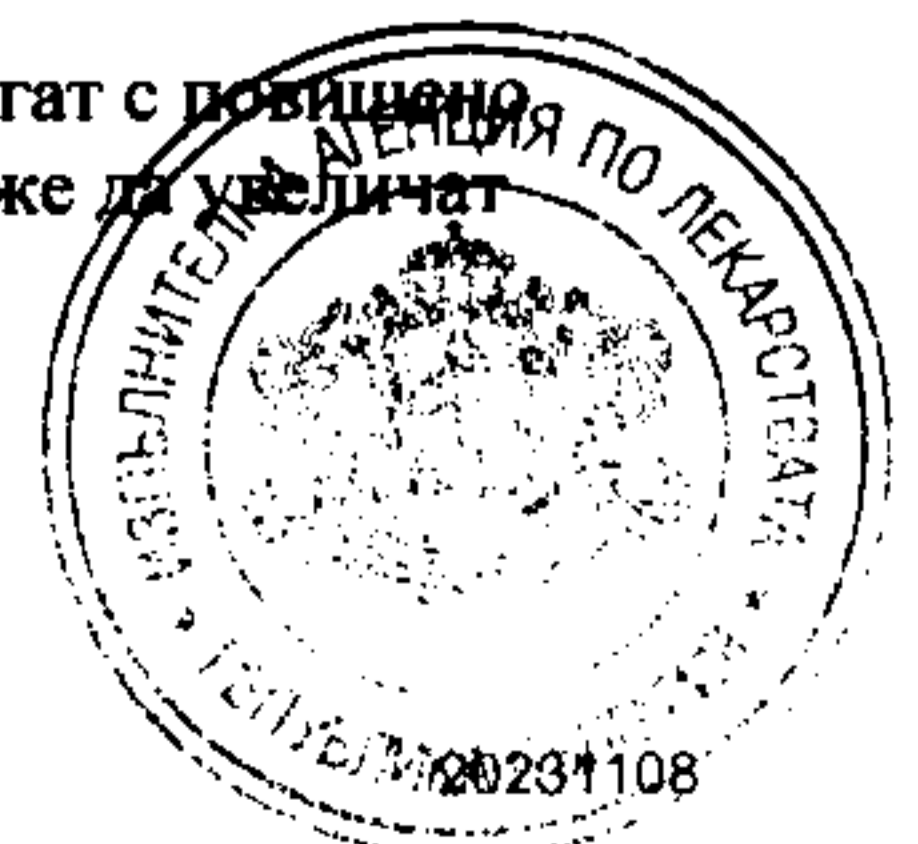
Няма данни в подкрепа на употребата на телмисартан/амлодипин в случай на нестабилна стенокардия и по време на или в рамките на един месец след претърпян инфаркт на миокарда.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

В едно дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). По тази причина при пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се прилага с повишено внимание.

Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

#### Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетични средства



При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обсъди съответно проследяване на нивото на глюкозата в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на антидиабетичните средства, когато е показано.

#### Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да причини хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск. Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните класове лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия, са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни COX-2-инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- съпътстващи събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (например инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (например остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно проследяване на серумния калий при тези пациенти (вж. точка 4.5).

#### Пациенти в старческа възраст

При увеличаване на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Исхемична болест на сърцето

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

#### Актелсар Дуо съдържа натрий

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Не са установени взаимодействия между двата компонента на тази фиксирана дозова комбинация по време на клиничните изпитвания.

#### Взаимодействия, свързани с комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия.



### Да се вземе предвид при съпътстваща употреба

#### *Други антихипертензивни лекарствени продукти*

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан/амлодипин може да бъде засилен при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

#### *Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане*

На базата на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително на този лекарствен продукт, например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Освен това, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

#### *Кортикостероиди (за системно приложение)*

Намаляване на антихипертензивния ефект.

### Взаимодействия, свързани с телмисартан

#### Не се препоръчва съпътстваща употреба

#### *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки*

Ангиотензин II рецепторните аблокери, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

#### *Литий*

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност при съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни блокери, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

#### *Други антихипертензивни средства, действащи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

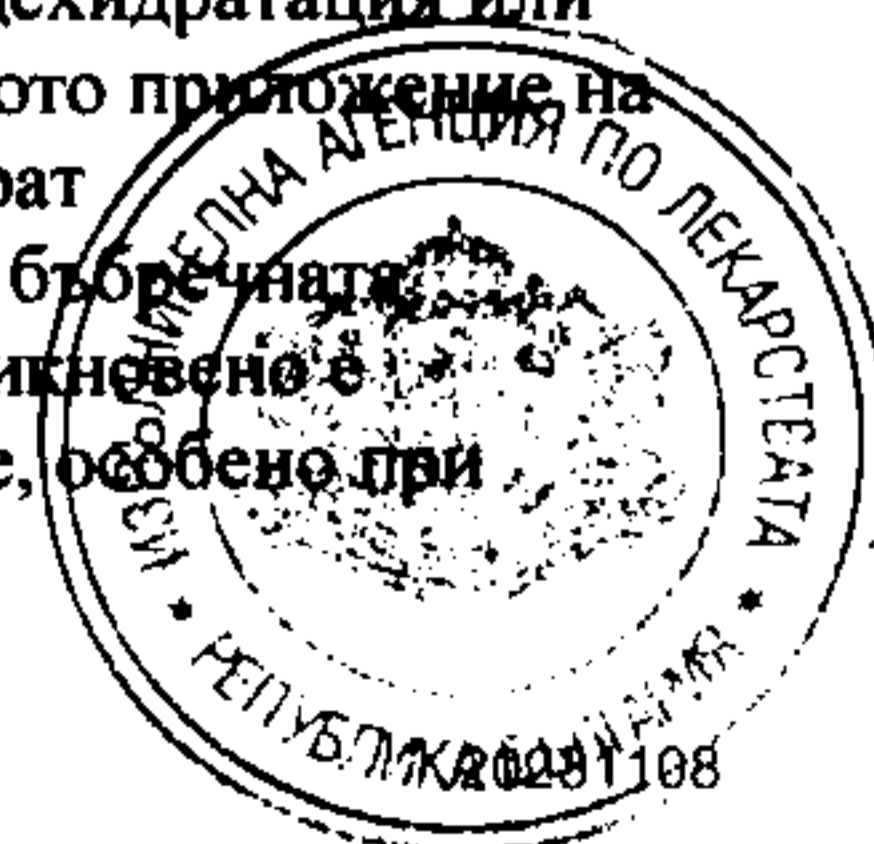
Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и 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).

### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Нестероидни противовъзпалителни средства*

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните блокери.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при





пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

#### *Рамиприл*

В едно изпитване, едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5-кратно повишение в AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

#### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Дигоксин*

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При започване на лечение, при коригиране на дозата или при прекратяване на приема на телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

#### Взаимодействия, свързани с амлодипин

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Инхибитори на CYP3A4*

Съпътстващата употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната трансация на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

#### *Индуктори на CYP3A4*

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо медикаментозно лечение, особено със силни CYP3A4 индуктори (например рифампицин, жълт кантарион).

#### *Дантролен (инфузия)*

При животни, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен, са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, склонни към злокачествена хипертермия, както и при овладяването на злокачествена хипертермия.

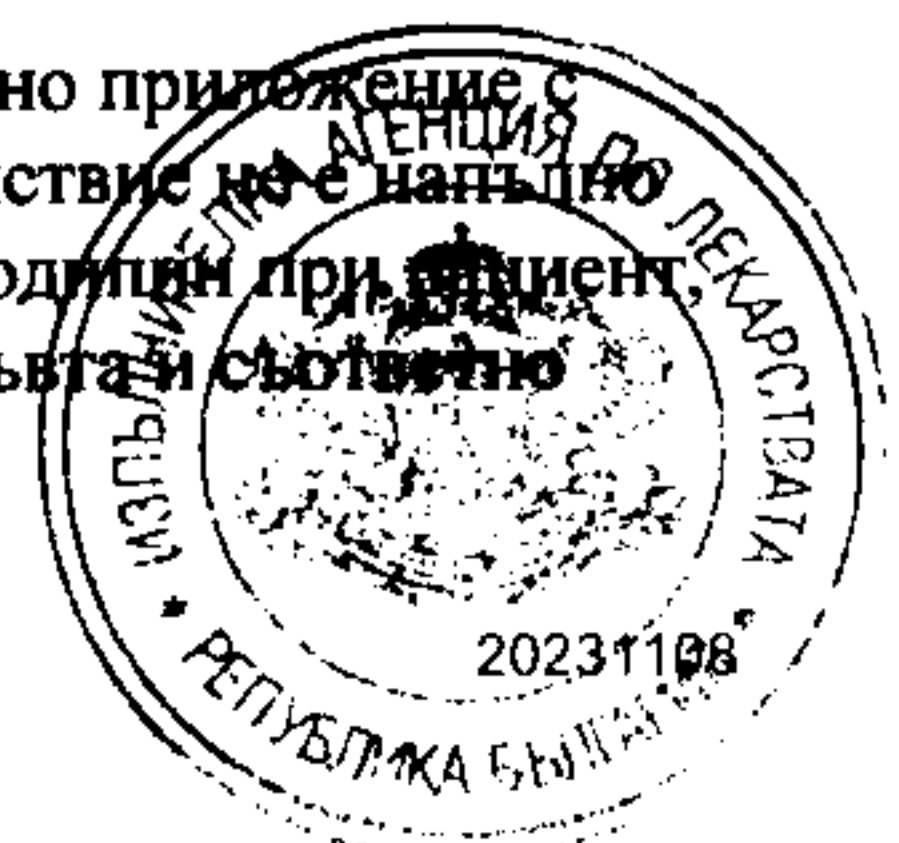
#### *Грейпфрут и сок от грейпфрут*

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

#### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Такролимус*

Има риск от увеличение на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, въпреки че фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и съответно



коригиране на дозата такролимус при необходимост.

#### *Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациентите с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавано промяната на най-ниската концентрация на циклоспорин да се повишава (средно 0-40 %). Следва да се има предвид проследяване на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, и да се правят намалявания на дозата на циклоспорин при необходимост.

#### *Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR)*

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

#### *Симвастатин*

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до увеличение на експозицията на симвастатин до 77 %, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Затова, при пациенти, приемащи амлодипин, е необходимо да се ограничи дозата симвастатин до 20 mg дневно.

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

#### **Бременност**

Има ограничени данни от употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са провеждани проучвания с телмисартан/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

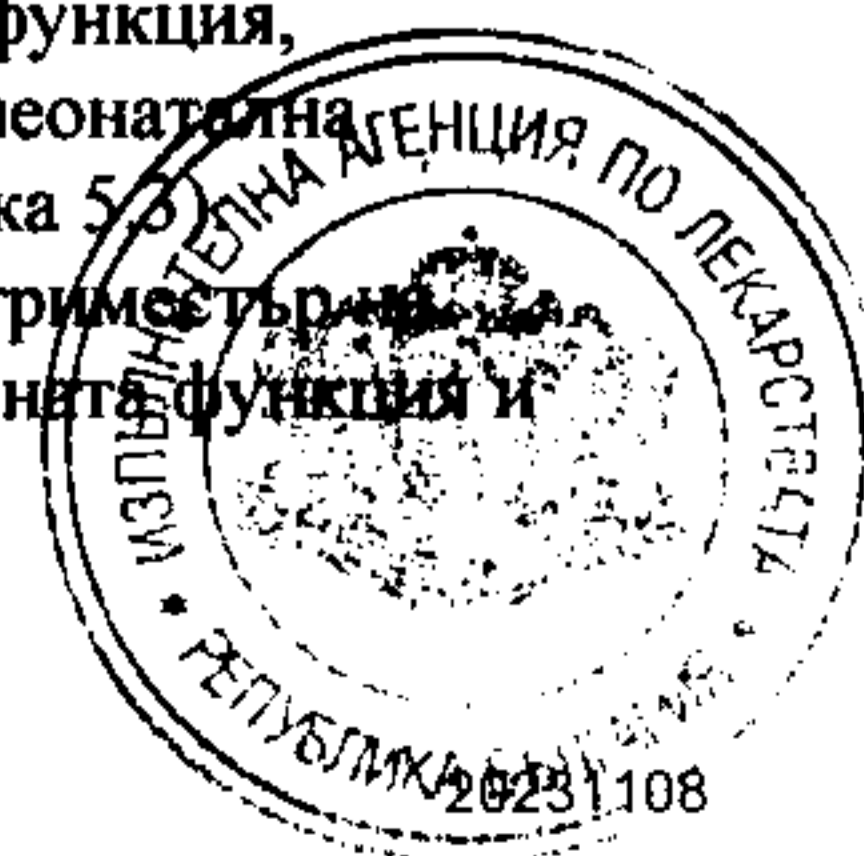
#### *Телмисартан*

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни блокери по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Проучванията с телмисартан при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишение на риска. Докато липсват данни от контролирано епидемиологично изследване за риска от действието на ангиотензин II рецепторни блокери, за този клас лекарствени продукти такива рискове може да има. Освен когато продължаването на лечение с ангиотензин II рецепторни блокери се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е възможно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При експозиция на ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория триместър на бременността, се препоръчва извършване на ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.





Кърмачетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни блокери, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора все още не е установена. В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Поради това, че липсва информация относно употребата на телмисартан в периода на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; за предпочитане е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

#### Фертилитет

Липсват данни от контролирани клинични проучвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от телмисартан и амлодипин.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

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

Актелсар Дуо повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При управление на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че при провеждане на антихипертензивна терапия, понякога може да настъпи синкоп, сънливост, замаяност или световъртеж (вж. точка 4.8). При поява на тези нежелани реакции, е необходимо да се избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

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

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции включват замаяност и периферен оток. В редки случаи може да възникне сериозен синкоп (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти).

Съобщените до момента нежелани реакции, отнасящи се до някой от компонентите (телмисартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и на Актелсар Дуо, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността и поносимостта на референтния лекарствен продукт съдържащ телмисартан/амлодипин са оценени в пет контролирани клинични проучвания с над 3 500

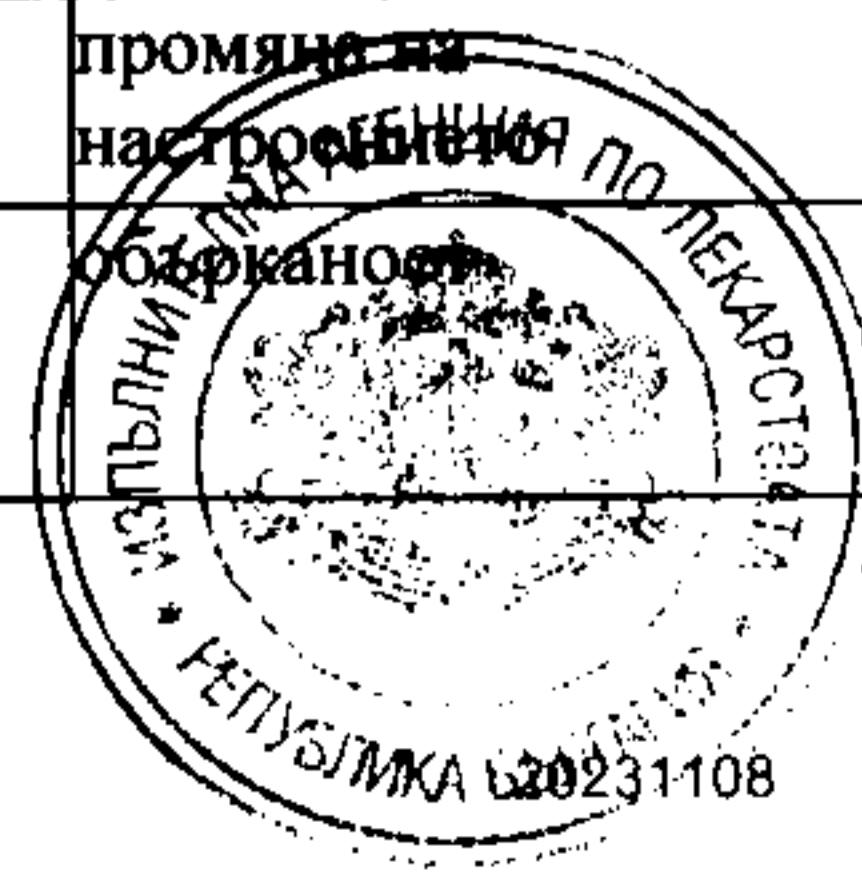


пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация самлодипин.

Нежеланите реакции са групирани според честотата на възникване, съгласно следната конвенция: 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 направена оценка).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Референтен лекарствен продукт съдържащ телмисартан/амлодипин	Телмисартан	Амлодипин
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Нечести		инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит, инфекциозна пикочните пътища, включително цистит	
Редки	цистит	сепсис, включително слетален изход <sup>1</sup>	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Нечести		анемия	
Редки		тромбоцитопения, еозинофилия	
Много редки			левкоцитопения, тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			
Редки		свръхчувствителност, анафилактична реакция	
Много редки			свръхчувствителност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Нечести		хиперкалиемия	
Редки		хипогликемия (при пациенти с диабет), хипонатриемия	
Много редки			хипергликемия
<b>Психични нарушения</b>			
Нечести			промяна на настроението
Редки	депресия, безпокойство, безсъние		обърканост





<b>Нарушения на нервната система</b>			
Чести	замаяност		
Нечести	сънливост, мигрена, главоболие, парестезия		
Редки	синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, дисгеузия, тремор		
Много редки			екстрапирамиден синдром, хипертония
<b>Нарушения на очите</b>			
Чести			зрителни смущения (включително диплопия)
Нечести			нарушение на зрението
Редки		зрителни смущения	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>			
Нечести	световъртеж		тинитус
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Нечести	брадикардия, палпитации		
Редки		тахикардия	
Много редки			инфаркт на миокарда, аритмия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене
<b>Съдови нарушения</b>			
Нечести	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето		
Много редки			васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Нечести	кашлица	диспнея	диспнея, ринит
Много редки	интерстициална белодробна болест <sup>3</sup>		
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Чести			промяна в ритъма на изхождане (включително диария и запек)



Нечести	абдоминална болка, диария, гадене	флатуленция	
Редки	повръщане, гингивална хипертрофия, диспепсия, сухота вустата	стомашен дискомфорт	
Много редки			панкреатит, гастрит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Редки		нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение <sup>2</sup>	
Много редки			хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Нечести	пруритус	хиперхидроза	косопад, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза
Редки	екзема, еритема, обрив	ангиоедем (включително с летален изход), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, уртикария	
Много редки			ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, фоточувствителност
С неизвестна честота			токсична епидермална некролиза
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Чести			подуване на глезените





Нечести	артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия		
Редки	болка в гърба, болка в крайник (болка в крака)	болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)	
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Нечести		бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност	нарушение на уринирането, често уриниране
Редки	нощно уриниране		
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
Нечести	еректилна дисфункция		гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Чести	периферен оток		
Нечести	астения, гръдна болка, умора, оток		болка
Редки	неразположение	грипоподобно заболяване	
<b>Изследвания</b>			
Нечести	повишени нива на чернодробните ензими	повишени нива на креатинин в кръвта	повишено тегло, понижено тегло
Редки	повишени нива на пикочна киселина в кръвта	повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин	

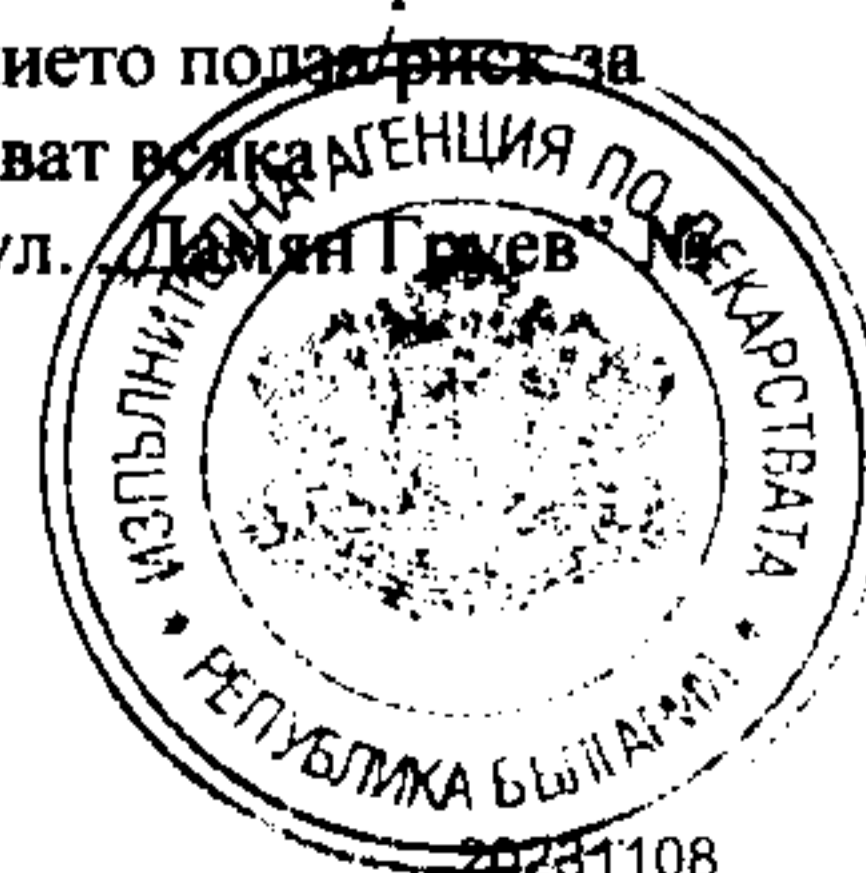
<sup>1</sup>: Нежеланата реакция може да бъде открита случайно или да е възникнала в резултат на неизвестен до момента механизъм

<sup>2</sup>: Повечето случаи на нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

<sup>3</sup>: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (предимно интерстициална и еозинофилна пневмония).

#### 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 всякаква подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Димиян Груев“ 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).



## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Признаците и симптомите за предозиране се очаква да се проявят под формата на засилени фармакологични ефекти. Най-важните прояви на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат прекомерна периферна вазодилатация и е възможно да се появи рефлексна тахикардия. Съобщава се за значителна и вероятно продължителна системна хипотония, стигаща до шок, включително шок, завършващ с летален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

### Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. При лечението на предозиране както на телмисартан, така и на амлодипин, приложението на активен въглен може да е от полза.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да се проследяват често. При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с повдигнати крайници и да се направи бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение.

Интравенозното вливане на калциев глюконат може да е от полза за обръщане на ефекта на блокиране на калциевите канали. В някои случаи може да е от полза да се направи промивка на стомаха. При здрави доброволци приложението на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин показва намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин. Амлодипин не се диализира, а телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

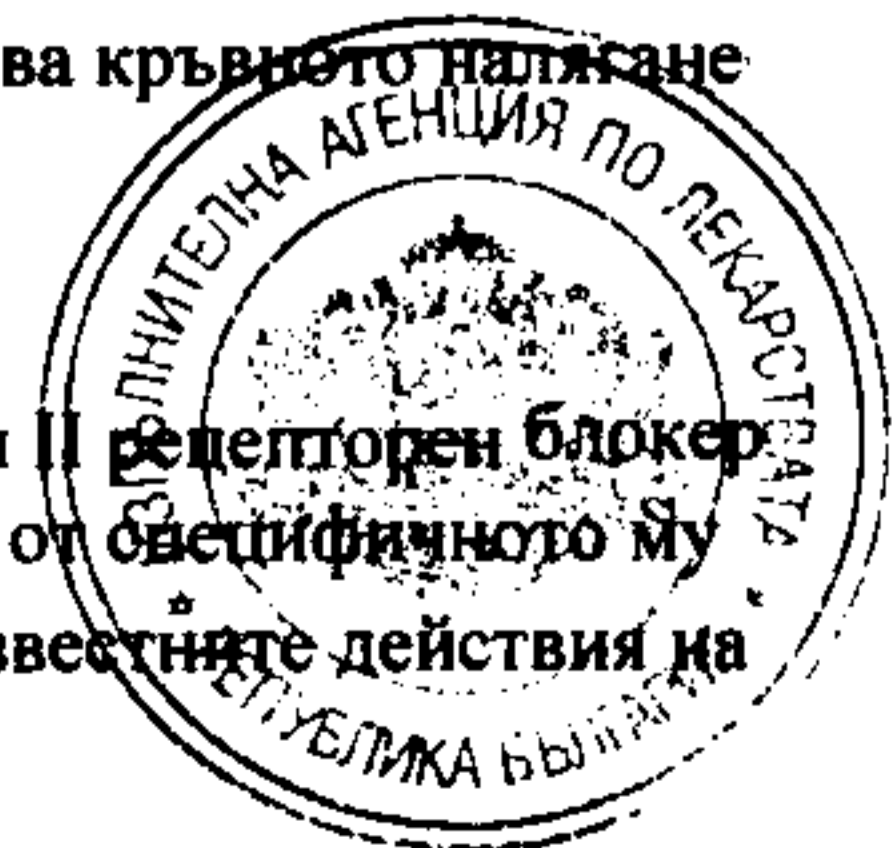
Актелсар Дуо съчетава две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен блокер (телмисартан) и дихидропиридинов блокер на калциевите канали (амлодипин).

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижаващ кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент, приложен самостоятелно.

Приемането на Актелсар Дуо веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане през 24-часовия терапевтичен дозов интервал.

### Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (тип AT1). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичното му място на свързване към рецептора от субтип AT1, който е отговорен за известните действия на





ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на AT1-рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT1-рецептора, като свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II) - ензимът, който също разгражда брадикинина. Затова не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност плавно започва да се проявява след около 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига за 4 до 8 седмици след започването на лечението и се поддържа по време на целия период на лечение.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приема и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от отношението на остатъчния (най-слабия) антихипертензивен ефект в края на дозовия (24-часовия) интервал към антихипертензивния ефект (най-силно изразения), измерен във времето на пика на лекарствен ефект (through to peak ratio), което последователно е над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични проучвания. Установява се забележима тенденция към зависимост между дозата и времето до възстановяване на базалното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

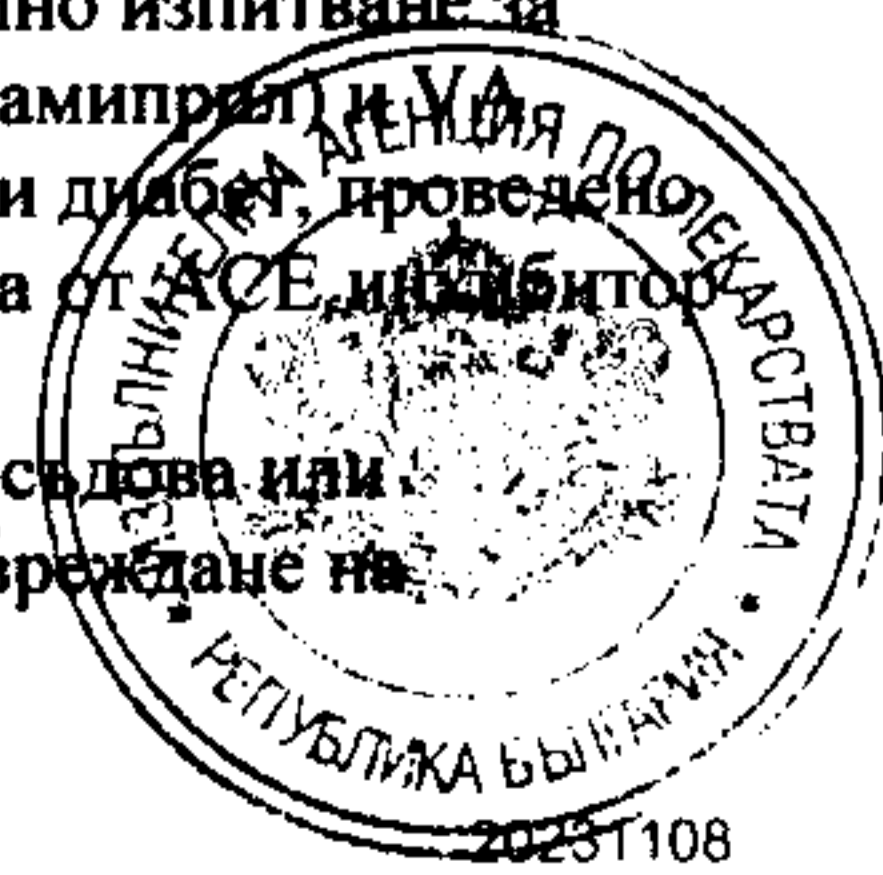
При пациенти с хипертония телмисартан понижава систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да повлиява честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговото хипотензивно действие е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на вещества от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните стойности отпреди започването на лечението, без данни за rebound хипертония.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, в клинични изпитвания, директно сравняващи двата типа антихипертензивно лечение.

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, приложен самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на



ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, 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. АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо 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 числено 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.

#### Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлукс на калциеви йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови места на свързване. Амлодипин е с относително съдово-селективен ефект, с по-голям ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху клетките на сърдечния мускул.

При пациенти с хипертония, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов интервал. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приложението на амлодипин.

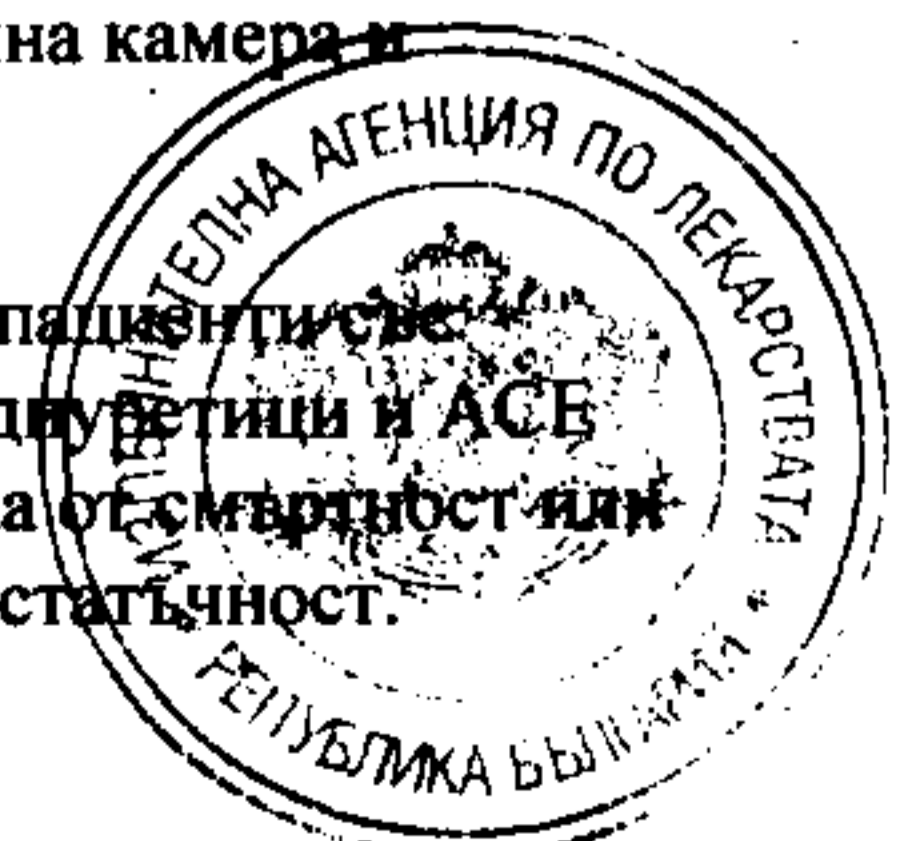
При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин имат като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличаване на степента на гломерулна филтрация, както и ефективен бъбречен плазмен поток, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се свързва с никакви нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

#### Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и базирани на физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, както е установено от поносимостта на физическото натоварване, изгласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и АСЕ инхибитори, е показало, че амлодипин не довежда до повишаване на риска от смъртност или комбинирани смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.



При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози АСЕ инхибитори, дигиталис и диуретици, е установено че амлодипин не повлиява общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток.

#### Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, факториално проучване при 1 461 пациенти с лека до тежка хипертония (усреднено диастолично кръвно налягане в седнало положение  $\geq 95$  и  $\leq 119$  mmHg), лечението с всяка отделна дозова комбинация на референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, има за резултат значително по-голямо понижаване на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-висока честота на контрол, в сравнение със съответните компоненти при монотерапия.

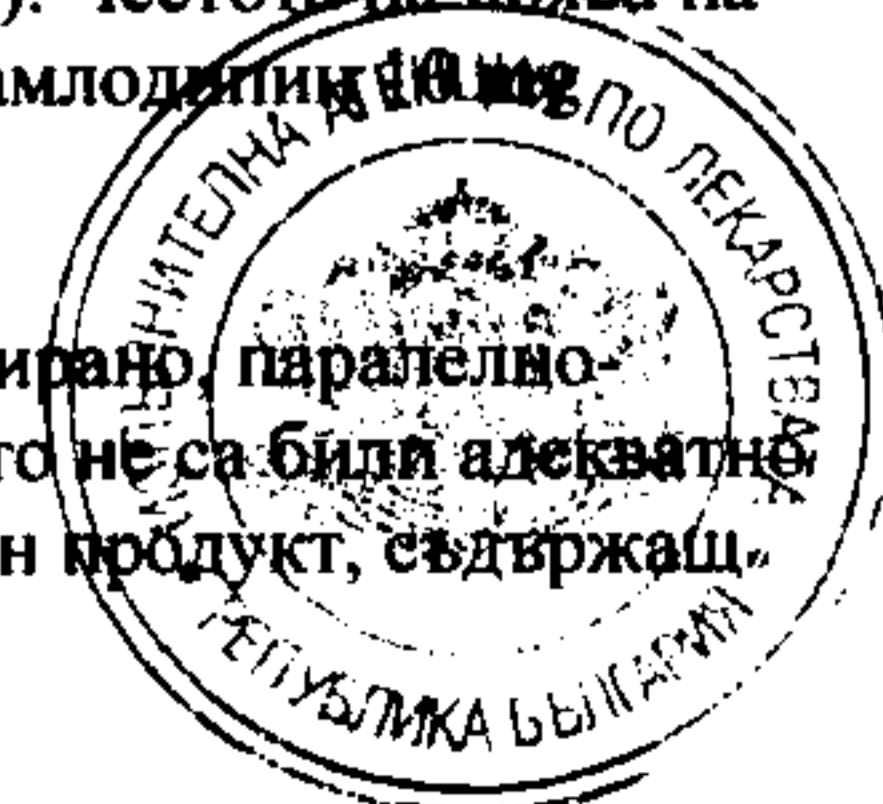
Референтният лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, показва дозозависими понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) и -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Понижение на диастоличното кръвно налягане  $< 90$  mmHg е постигнато съответно при 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% от пациентите. Стойностите са коригирани спрямо изходното ниво и страната.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1 050 пациенти с умерена до тежка хипертония (DBP  $\geq 100$  mmHg), 32,7–51,8 % се повлияват в достатъчна степен при монотерапия както с телмисартан, така и с амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане при комбинирано лечение с амлодипин 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg с 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg с 80 mg/5 mg) са сравними или по-високи от тези, наблюдавани с амлодипин 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) и са свързани със значително по-ниска честота на поява на оток (1,4 % с 40 mg/5 mg; 0,5% с 80 mg/5 mg; 17,6% с амлодипин 10 mg).

Амбулаторно автоматично измерване на кръвното налягане (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), извършено при група от 562 пациенти, е потвърдило резултатите, наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, последователно, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 1 097 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, са получавали референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или амлодипин (5 mg или 10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяка от комбинациите е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията и с двете дози амлодипин по отношение на понижаването на систоличното и диастоличното кръвно налягане (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg с 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg спрямо -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg с амлодипин 5 mg и 10 mg) и е постигната по-висока честота на контрол на диастоличното налягане, в сравнение със съответните режими на монотерапия (56,7 %, 63,8% с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg спрямо 42 %, 56,7 % с амлодипин 5 mg и 10 mg). Честота на поява на оток е значително по-ниски при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (съответно 4,4% спрямо 24,9 %).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 947 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, са получавали референтния лекарствен продукт, съдържащ





телмисартан/амлодипин (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или амлодипин (10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията самлодипин по отношение на понижаването на диастоличното и систоличното кръвно налягане (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо -7,4/-6,5 mmHg с амлодипин 10 mg) и е постигната по-висока честота на нормализиране на диастоличното кръвно налягане в сравнение с монотерапията (63,7%, 66,5% с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо 51,1% с амлодипин 10 mg).

В две съответни, отворени, дългосрочни проучвания за проследяване, проведени в продължение на още 6 месеца, ефектът на референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, се е задържал през периода на изпитването. Освен това е установено, че при някои пациенти, които не се повлияват в достатъчна степен от референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин 40 mg/10 mg, е налице допълнително понижение на кръвното налягане след възходящо титриране на дозата до достигане на референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции при лечение с референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, в програмата за клинично изпитване е ниска, като само 12,7% от пациентите на лечение имат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са периферен оток и замаяност, вижте също точка 4.8. Съобщените нежелани реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите на безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-тежки нежелани реакции. Свързаните с оток реакции (периферен оток, генерализиран оток и оток) са последователно по-ниски при пациентите, които приемат референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. В изпитването с факториален дизайн честотата на оток е 1,3% при референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % при референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg и 18,4% при амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg, честотата на оток е 4,4% при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24,9% при амлодипин 10 mg.

Антихипертензивният ефект на референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, е подобен независимо от възрастта и пола, както и при пациенти със или без диабет.

Референтният лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, не е проучен при друга популация пациенти, освен с хипертония. Телмисартан е проучен в голямо проучване за изхода при 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов риск (ONTARGET). Амлодипин е проучен при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирани исхемична болест на сърцето.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/амлодипин, във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония. (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Скоростта и степента на абсорбция на комбинацията телмисартан/амлодипин таблетки са еквивалентни на бионаличността на телмисартан и амлодипин, прилагани като отделни таблетки.



### Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намаляването на площта под кривата на съотношението плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) варира от приблизително 6% (доза 40 mg) до приблизително 19 % (доза 160 mg). До 3 часа след приложението, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет със или без храна.

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре, с максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приема. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.

### Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5%), основно албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{dss}$ ) е приблизително 500 l.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациенти с хипертония.

### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронида на изходното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгата.

Амлодипин се метаболизира в значителна степен (приблизително 90%) от черния дроб до неактивни метаболити.

### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двоекспоненциална кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и, в по-малка степен, площта под кривата "плазмена концентрация-време" (AUC) се повишават непропорционално на дозата. Няма доказателство за клиничнозначимо натрупване на телмисартан, приет в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жените, отколкото при мъжете, без значимо повлияване на ефикасността.

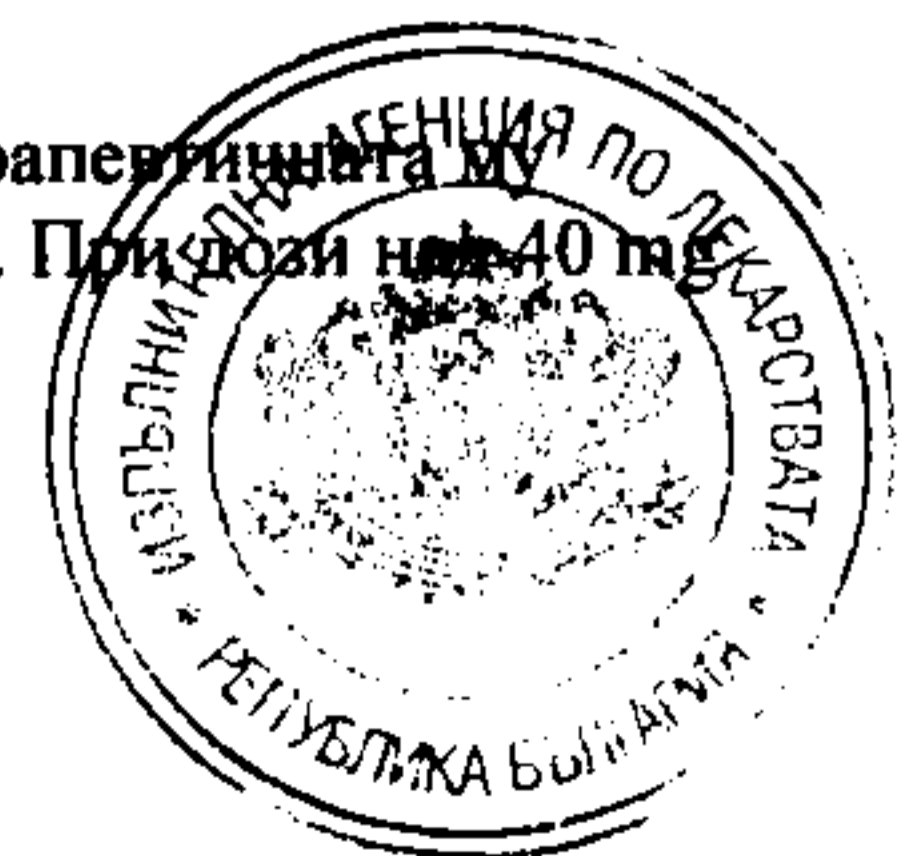
След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се екскретира почти изцяло с фецеса, основно в непроменен вид. Кумулативната екскреция чрез урината е <1% от дозата. Общият плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с чернодробния кръвен ток (около 1 500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово, с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза. Стационарни плазмени нива се достигат след продължително приложение за 7-8 дни. 10% от първоначалния амлодипин и 60% от метаболитите на амлодипина се екскретират в урината.

### Линейност/нелинейност

Не се очаква слабото понижаване на AUC за телмисартан да понижи терапевтичната му ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. При дози над 40 mg  $C_{max}$  и, в по-малка степен, AUC се повишават непропорционално. Амлодипин показва линейна фармакокинетика.

### Педиатрична популация (възраст под 18 години)



Липсват данни за фармакокинетиката при педиатричната популация.

#### Пол

Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, с 3- и 2-кратно по-високи  $C_{max}$  и AUC, съответно при жени в сравнение с мъже.

#### Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти в старческа възраст.

Времето до достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция да намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с лека до умерена и тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации на телмисартан. Все пак, при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречна недостатъчност телмисартан е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Елиминационният полуживот на телмисартан не се променя при пациентите с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

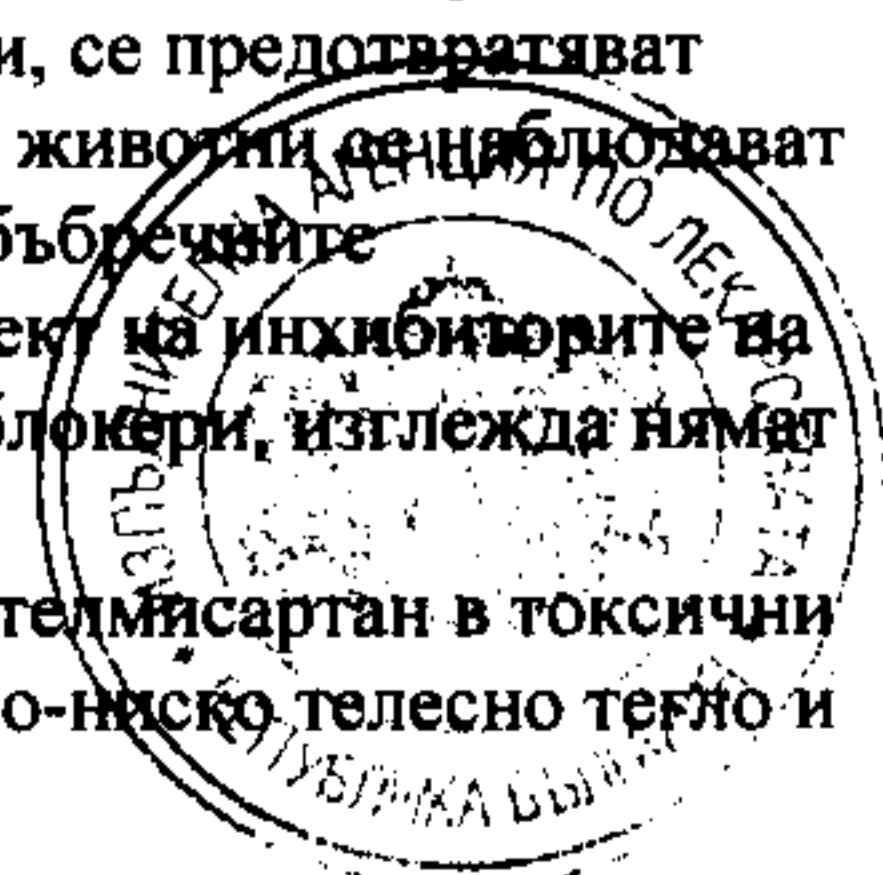
### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Тъй като неклиничните профили на токсичност на телмисартан и амлодипин не се припокриват, не се очаква засилване на токсичността за комбинацията от двете. Това становище се потвърждава от проучване за субхронична токсичност (13-седмично) при плъхове, при което са тествани дозови нива от 3,2/0,8, 10/2,5 и 40/10 mg/kg телмисартан/амлодипин. Предклиничните данни за компонентите на фиксираната дозова комбинация са дадени по-долу.

#### Телмисартан

При предклиничните проучвания за безопасност, дозите, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен интервал, причиняват намалени стойности на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната хемодинамика (повишени кръвни нива на урейния азот и креатинина), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове се отбелязва и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медирирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери, се предотвратяват чрез перорално приложение на физиологичен разтвор. И при двата вида животни се наблюдават повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичният ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни блокери, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано ясно доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и





късно проглеждане.

Няма доказателство за мутагенност и съответна кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки.

## Амлодипин

### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg.

### *Нарушение на фертилитета*

Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти\* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден на базата на mg/m<sup>2</sup>).

В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

### *Канцерогенеза, мутагенеза*

Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки подобна на, и за плъхове двойно по-висока\* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нитона хромозомно ниво.

\*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза

Кросповидон

(80 mg/5 mg)

Червен железен оксид (E172)

(80 mg/10 mg)

Жълт железен оксид (E172)

Магнезиев стеарат

Царевично нишесте

Манитол

Меглумин

Повидон K25

Колоиден безводен силициев диоксид

Натриев хидроксид

Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо





### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки от 14, 28, 30, 56, 90, 98 таблетки в Al/OPA/Al/PVC блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актелсар Duo 80 mg/5 mg  
Reg. № 20220132

Актелсар Duo 80 mg/10 mg  
Reg. № 20220133

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

Дата на първо разрешаване: 09.05.2022

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

