Actelsar 40 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine 40 mg Tablette enthält 40 mg Telmisartan.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
20 mg Tabletten sind weiß, rund, flach, mit dem Logo „T“ auf einer Seite.
40 mg Tabletten sind weiß, oval, bikonvex, mit Bruchkerbe und dem Logo „T“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.
80 mg Tabletten sind weiß, oval, bikonvex, mit dem Logo „T1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie
Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.
Kardiovaskuläre Prävention
Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit:
i) manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (bekannte koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder
ii) Diabetes mellitus Typ II mit dokumentiertem Endorganschaden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:
Behandlung der essentiellen Hypertonie:
Die übliche wirksame Dosis beträgt 40 mg einmal täglich. Bei einigen Patienten kann eine ausreichende Wirkung bereits bei einer Tagesdosis von 20 mg erzielt werden. Wenn die angestrebte Blutdrucksenkung nicht erreicht wird, kann die Telmisartan-Dosis auf maximal 80 mg einmal täglich erhöht werden. Alternativ kann Telmisartan zusammen mit Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid angewendet werden, für das in Kombination mit Telmisartan eine additive blutdrucksenkende Wirkung nachgewiesen wurde. Kommt eine Dosissteigerung in Betracht, ist vorher zu bedenken, dass die maximale antihypertensive Wirkung im Allgemeinen erst 4 - 8 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).
Kardiovaskuläre Prävention
Die empfohlene Dosis beträgt 80 mg einmal täglich. Es ist nicht bekannt, ob Telmisartan in Dosierungen unter 80 mg die kardiovaskuläre Morbidität reduziert.
Zu Beginn der Telmisartan-Therapie zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen wird eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks empfohlen. Gegebenenfalls könnte eine Anpassung der Medikation zur Blutdrucksenkung erforderlich sein.
Besondere Population:
Patienten mit Nierenfunktionsstörung:
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.
Eine geringere Anfangsdosis von 20 mg wird für diese Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit Leberfunktionsstörung:
Telmisartan ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis 40 mg einmal täglich nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).
Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich.
Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Art der Anwendung:
Die Einnahme erfolgt einmal täglich. Telmisartan Tabletten sollten mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme mit Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Obstruktive Gallenwegserkrankung
- Schwere Leberfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft:

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei geplanter Schwangerschaft sollte die Behandlung der Patientin auf alternative Antihypertensiva mit nachgewiesener Sicherheit bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, sofern nicht die Fortsetzung der AIIRA-Therapie als notwendig angesehen wird. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sofort beendet und erforderlichenfalls eine andere antihypertensive Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Leberfunktionsstörung:

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, darf Actelsar nicht bei Patienten mit Cholestase, obstruktiver Gallenwegserkrankung oder stark eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten kann eine verminderte hepatische Ausscheidung von Telmisartan erwartet werden. Actelsar sollte bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere haben ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Wenn Actelsar bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Actelsar nach kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor.

Intravaskuläre Hypovolämie:

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis von /…/, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel auf Grund einer hoch dosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Zustände müssen vor der Anwendung von Actelsar behandelt werden.

Volumen- und/oder Natriummangel müssen vor Verabreichung von Actelsar korrigiert werden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems:

Als Konsequenz der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Veränderung der Nierenfunktion (einschließlich akuter Niereninsuffizienz) bei anfälligen Personen berichtet, insbesondere bei der Kombinationen von Arzneimitteln, die sich auf dieses System auswirken. Eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (z. B. durch Gabe von Telmisartan zusammen mit anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) ist daher nicht zu empfehlen. Wenn die gemeinsame Anwendung als notwendig erachtet wird, ist die Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren.

Andere Erkrankungen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems:

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z.B. bei Patienten mit schwerer Stauungsinsuffizienz oderrenalen Grunderkrankungen einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die wie Telmisartan dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen akutem Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Primärer Aldosteronismus:

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen generell nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Bei diesen Patienten wird die Anwendung von Telmisartan daher nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

Wie bei anderen Vasodilatatoren ist besondere Vorsicht bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie angezeigt.

Diabetiker, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden:

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann gegebenenfalls erforderlich sein.

Hyperkaliämie:

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes-Patienten sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können, behandelt werden, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (>70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen und/oder mit Kaliumpräparaten. Arzneimittel oder therapeutische Wirkstoffgruppen, die eine

Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR einschließlich selektive COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Ciclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.

- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliche Verschlechterung einer Nierenerkrankung (z.B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z.B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).
  Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliumspiegels bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ethnische Besonderheiten:

Wie bei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern beobachtet wurde, haben auch Telmisartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten anscheinend eine geringere blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten mit dunkler Hautfarbe als bei anderen Patienten, möglicherweise weil niedrige Plasmakonzentrationen an Renin in der dunkelhäutigen hypertensiven Population häufiger vorkommen.

Sonstiges:

Wie bei jedem Antihypertensivum kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie andere Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann auch Telmisartan eine Hyperkaliämie auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko kann erhöht sein bei Kombinationstherapien mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls eine Hyperkaliämie auslösen können (kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR einschließlich selektive COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Ciclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim).

Das Auftreten einer Hyperkaliämie ist abhängig vom Vorliegen begleitender Risikofaktoren. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Kombinationsbehandlungen mit den oben angeführten Arzneimitteln. Das Risiko ist besonders hoch bei gleichzeitiger Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika und kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten. Die gleichzeitige Verabreichung mit zum Beispiel ACE-Hemmern oder nichtsteroidalen Antirheumatika weist ein geringeres Risiko auf, sofern die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung streng beachtet werden.

Kombinationen, die nicht empfohlen werden:

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumsupplemente

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können zu einem relevanten Anstieg des Kalium-Serumspiegels führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Verabreichung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird angeraten, sorgfältige Kontrollen des Serumlithiumspiegels durchzuführen.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist:

Nichtsteroidale Antirheumatika

NSAR (z.B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten herabsetzen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. bei dehydrierten oder älteren Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Verabreichung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines akuten Nierenversagens, das jedoch in der Regel reversibel ist. Die Kombination sollte daher, vor allem bei älteren Patienten, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein und Kontrollen der Nierenfunktion zu Beginn sowie periodisch während der gleichzeitigen Verabreichung sind in Betracht zu ziehen.

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika wie Furosemid (Schleifendiuretikum) und Hydrochlorothiazid (Thiazid-Diuretikum) kann zu Therapiebeginn mit Telmisartan zu Volumenmangel und einem höheren Hypotonie-Risiko führen.

Bei Kombinationen zu beachten:

Andere Antihypertensiva

Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.
Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva, einschließlich Telmisartan, verstärken können: Baclofen, Amifostin.
Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva weiter verschlechtert werden.
Corticosteroide (systemische Verabreichung)
Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Telmisartan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Es liegen keine schlüssigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten aus kontrollierten Studien bezüglich des Risikos von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, kann für diese Substanzklasse ein ähnliches Risiko gelten. Bei geplanter Schwangerschaft sollte die Behandlung der Patientin auf alternative Antihypertensiva mit nachgewiesener Sicherheit bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, sofern nicht die Fortsetzung der Therapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als notwendig angesehen wird.
Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit dem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sofort beendet und erforderlichenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.
Es ist bekannt, dass die Exposition des Fetus durch Therapie der Mutter mit AIIRA im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft beim Menschen fetotoxisch ist (Abnahme der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und auch mit toxischen Wirkungen beim Neugeborenen einhergeht (Niereninsuffizienz, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe Abschnitt 5.3).
Im Falle einer Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten auf Anzeichen einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Stillzeit
Da keine Daten zur Anwendung von Telmisartan in der Stillzeit vorliegen, wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Die Behandlung der Patientin sollte auf alternative Antihypertensiva mit nachgewiesener Sicherheit bei Anwendung in der Stillzeit umgestellt werden, insbesondere wenn ein Neugeborenes oder Frühgeborenes gestillt wird.
Fertilität
In präklinischen Studien wurden keine Auswirkungen von Telmisartan auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass bei einer antihypertensiven Therapie, z. B. mit Telmisartan, gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Schwerwiegende Nebenwirkungen sind u. a. anaphylaktische Reaktionen und Angioödem, die selten auftreten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sowie akutes Nierenversagen.
In placebokontrollierten Studien mit Patienten, die wegen Bluthochdruck behandelt wurden, war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen unter Telmisartan meist mit Placebo vergleichbar (41,4% vs. 43,9%). Die Inzidenz von Nebenwirkungen war nicht dosisabhängig und zeigte keine Korrelation mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit der Patienten. Das Sicherheitsprofil von Telmisartan bei Patienten, die zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität behandelt wurden, entspricht dem Sicherheitsprofil, das bei Bluthochdruckpatienten ermittelt wurde.
Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus kontrollierten klinischen Studien bei Patienten, die wegen Bluthochdruck behandelt wurden, und aus Berichten nach der Markteinführung zusammengefasst. Diese Auflistung berücksichtigt zusätzlich schwerwiegende Nebenwirkungen und zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen aus drei klinischen Langzeitstudien mit insgesamt 21.642 Patienten, die bis zu 6 Jahre lang zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität mit Telmisartan behandelt wurden.
Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen
Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit gemäß den folgenden Kategorien geordnet:

Sehr häufig: ≥1/10, Häufig: ≥1/100 und <1/10, Gelegentlich: ≥1/1.000 und <1/100, Selten: ≥1/10.000 und <1/1.000, Sehr selten: <1/10.000, Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis, Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis
Selten: Sepsis, u.a. mit Todesfolge[1]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Anämie
Selten: Eosinophilie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hyperkaliämie
Selten: Hypoglykämie (bei Diabetikern)

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression,
Selten: Angst

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Synkope
Selten: Somnolenz

Augenerkrankungen:
Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Gelegentlich: Schwindel

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Bradykardie
Selten: Tachykardie

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypotonie[2], orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe, Husten
Sehr selten: Interstitielle Lungenerkrankung[4]

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Meteorismus, Erbrechen
Selten: Mundtrockenheit, Magenverstimmung,

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: abnorme Leberfunktionswerte/Lebererkrankung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Pruritus, übermäßige Schweißabsonderung, Ausschlag
Selten: Angioödem (auch letale Verläufe), Ekzem, Erythem, Urtikaria, arzneimittelbedingter Hautausschlag, toxische Hautreaktion
Nicht bekannnt: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Rückenschmerzen (z. B. Ischias), Muskelspasmen, Myalgie
Selten: Arthralgie, Gliederschmerzen, Schmerzen der Sehnen (Tendinitis-ähnliche Symptome)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Brustschmerzen, Asthenie (Schwäche)
Selten: Grippaler Infekt

Untersuchungen
Gelegentlich: Erhöhter Serum-Kreatininwert
Selten: Hämoglobinabfall, erhöhte Werte von Blutharnsäure, Leberenzymen, Kreatinphosphokinase
[1, 2, 3, 4]: Nähere Angaben siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Sepsis
In der PRoFESS-Studie traten Fälle von Sepsis unter Telmisartan häufiger auf als unter Placebo. Dies kann ein Zufallsbefund sein oder aber mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen

(siehe auch Abschnitt 5.1).

Hypotonie

Diese Nebenwirkung wurde als „häufig“ kategorisiert bei Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck, die zusätzlich zur Standardtherapie Telmisartan zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität erhielten.

Leberfunktionsstörungen/Lebererkrankungen

Die meisten der nach der Markteinführung beobachteten Fälle von Leberfunktionsstörungen/Lebererkrankungen traten bei japanischen Patienten auf. Die Wahrscheinlichkeit für diese Nebenwirkungen ist daher für japanische Patienten höher.

Interstitielle Lungenerkrankung

Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden nach Markteinführung in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Telmisartan beschrieben. Ein ursächlicher Zusammenhang wurde jedoch nicht nachgewiesen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen begrenzte Daten vor.

Symptome: Die vorherrschenden Manifestationen einer Telmisartan-Überdosierung waren Hypotonie und Tachykardie; es wurde auch über Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen berichtet.

Behandlung: Telmisartan kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Als Maßnahmen werden u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung empfohlen. Die Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung der Überdosierung nützlich sein. Elektrolyt- und Kreatinin-Serumkonzentrationen müssen engmaschig kontrolliert werden. Bei Hypotonie sollten Rückenlagerung und rasche NaCl- und Volumengabe erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09CA07.

Wirkmechanismus:

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor (Typ-AT_1)-Antagonist.

Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT_1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT_1-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT_1-Rezeptor. Diese Bindung ist lang anhaltend. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren einschließlich AT_2 und anderen weniger charakterisierten AT-Rezeptoren. Die funktionale Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird.

Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasmarenin noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan hemmt nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Beim Menschen hemmt eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Die Hemmwirkung wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Behandlung der essentiellen Hypertonie

Nach der Initialgabe von Telmisartan setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 3 Stunden allmählich ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4 - 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und unter Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden einschließlich der letzten 4 Stunden vor der nächsten Verabreichung an, wie es durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde. In placebokontrollierten klinischen Studien konnte dies durch Feststellung eines konstanten Verhältnisses zwischen den Tiefst- und Höchstwerten von über 80% nach Gaben von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt werden.

Es scheint einen Trend zu einer Dosisabhängigkeit der Zeit bis zum Wiederanstieg auf den Ausgangswert beim systolischen Blutdruck zu geben. Hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks sind die Daten widersprüchlich.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie sowohl den systolischen als auch diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Inwiefern die diuretische und natriuretische Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Eigenschaft beiträgt, ist noch ungeklärt. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer Antihypertensiva-Klassen vergleichbar (dies wurde in klinischen Vergleichsstudien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril gezeigt).

Nach plötzlichem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für einen sprunghaften Blutdruckanstieg (Rebound-Hypertonie).
Das Auftreten von trockenem Husten war unter Telmisartan signifikant seltener als unter ACE-Hemmern in klinischen Prüfungen, in denen Patienten zum direkten Vergleich der beiden Antihypertensiva behandelt wurden.

Kardiovaskuläre Prävention

In der Studie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) wurden die Wirkungen von Telmisartan, Ramipril sowie der Kombination aus Telmisartan und Ramipril vergleichend hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei 25.620 Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter mit anamnestisch bekannter koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, TIA, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus Typ II mit nachgewiesenen Endorganschäden (z.B. Retinopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, Makro- oder Mikroalbuminurie), die eine Population mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen, untersucht.
Die Patienten wurden zu jeweils einer der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), Ramipril 10 mg (n = 8.576), bzw. der Kombinationstherapie aus Telmisartan 80 mg plus Ramipril 10 mg (n = 8.502). Sie wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren nachbeobachtet.
Telmisartan war vergleichbar wirksam wie Ramipril hinsichtlich der Reduktion des kombinierten primären Endpunktes kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Stauungsinsuffizienz. Die Inzidenz des primären Endpunktes war in den Behandlungsarmen Telmisartan (16,7%) und Ramipril (16,5%) vergleichbar. Die Hazard-Ratio für den Vergleich Telmisartan vs. Ramipril lag bei 1,01 (97,5%-Konfidenzintervall 0,93 - 1,10, p [Nicht-Unterlegenheit] = 0,0019 bei einer Grenze von 1,13). Die Gesamtmortalitätsrate betrug 11,6% bei mit Telmisartan und 11,8% bei mit Ramipril behandelten Patienten.
Telmisartan zeigte sich vergleichbar wirksam wie Ramipril in den vordefinierten sekundären Endpunkten kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall (0,99; 97,5%-Konfidenzintervall 0,90 - 1,08, p = 0,0004 [Nicht-Unterlegenheit]), den primären Endpunkten der Referenzstudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), in der die Wirksamkeit von Ramipril gegenüber Placebo untersucht wurde.
In TRANSCEND wurden Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, aber ansonsten mit ähnlichen Einschlusskriterien wie bei der ONTARGET-Studie randomisiert zu Telmisartan 80 mg (n = 2.954) oder Placebo (n = 2.972), beides zusätzlich zur Standardtherapie. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer war 4 Jahre und 8 Monate. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Stauungsinsuffizienz) nachgewiesen werden: 15,7% und 17,0% bei der Telmisartan- bzw. Placebogruppe, Hazard-Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall 0,81 - 1,05, p = 0,22). Im vordefinierten kombinierten sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall zeigte sich ein Vorteil von Telmisartan gegenüber Placebo (0,87; 95%-Konfidenzintervall 0,76 bis 1,00, p = 0,048). Es zeigte sich kein Vorteil bei der kardiovaskulären Mortalität (Hazard-Ratio 1,03; 95%-Konfidenzintervall 0,85 - 1,24).
Husten und Angioödem wurden weniger häufig bei mit Telmisartan behandelten als bei mit Ramipril behandelten Patienten berichtet, wohingegen Hypotonie häufiger bei der Behandlung mit Telmisartan berichtet wurde.
Die Kombination aus Telmisartan und Ramipril brachte keinen weiteren Vorteil gegenüber der Behandlung mit Ramipril oder mit Telmisartan allein. Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität waren zahlenmäßig höher bei der Kombination. Ferner traten Hyperkaliämie, Nierenversagen, Hypotonie und Synkope im Kombinationstherapiearm deutlich häufiger auf. Daher wird eine Kombinationsbehandlung mit Telmisartan und Ramipril in dieser Population nicht empfohlen.
In der PRoFESS-Studie ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes") wurde bei Patienten ≥50 Jahren, die vor kurzem einen Schlaganfall erlitten hatten, eine erhöhtes Auftreten von Sepsis unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo beobachtet; 0,70% gegenüber 0,49% (RR 1,43; 95%-Konfidenzintervall 1,00 - 2,06). Die Inzidenz tödlicher Sepsisfälle war bei Patienten unter Telmisartan (0,33%) im Vergleich zu Placebo (0,16%) erhöht (RR 2,07; 95%-Konfidenzintervall 1,14 - 3,76). Die beobachtete erhöhte Inzidenzrate der Sepsisfälle unter Telmisartan könnte entweder ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen.
Inwiefern sich Telmisartan vorteilhaft auf die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität auswirkt, ist derzeit nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50%.
Bei Aufnahme von Telmisartan mit Nahrung verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-

Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Telmisartan zwischen etwa 6% (Dosis 40 mg) und etwa 19% (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Verabreichung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Linearität/Nichtlinearität

Bei dieser geringen Abnahme der AUC ist kein Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit zu erwarten.
Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen C_{max} und in geringerem Ausmaß AUC überproportional an.

Verteilung

Telmisartan wird überwiegend an Plasmaproteine gebunden (>99,5%), vor allem an Albumin und saures alpha-1-Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) beträgt etwa 500 Liter.

Biotransformation

Telmisartan wird durch Konjugation der Ausgangssubstanz zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat wurde keine pharmakologische Wirkung nachgewiesen.

Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von >20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) steigen überproportional mit der Dosis an. Es gibt keinen Hinweis für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan bei Anwendung in der empfohlenen Dosierung. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.
Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1% der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Clearance (Cl_{tot}) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Besondere Patientengruppen:

Geschlecht

Unterschiede der Plasmakonzentrationen wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen die C_{max} ca. 3fach und die AUC ca. 2fach höher.

Alter

Die Pharmakokinetik von Telmisartan unterscheidet sich nicht zwischen älteren Patienten und Patienten unter 65 Jahren.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist unverändert hoch und Telmisartan kann durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert.

Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von bis nahezu 100%. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurden in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Serumkreatinin) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind aus präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.
Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern darstellen, scheinen keine klinische Relevanz zu besitzen.
Es wurden keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung beobachtet; bei toxischen Telmisartan-Dosierungen wurden jedoch Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen festgestellt (niedrigeres Körpergewicht, verzögertes Öffnen der Augen).
In-vitro-Studien zeigten keine mutagene oder relevante klastogene Aktivität und keine Hinweise auf Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat

Croscarmellose-Natrium
Mannitol (E421)
Povidon (K-29/32)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Al/Al-Blisterpackungen:
Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
HDPE-Tablettenbehältnis mit Deckel aus LDPE:
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Al/Al-Blisterpackungen: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 Tabletten.
HDPE-Tablettenbehältnis mit LDPE-Deckel und Trockenmittel: 30, 250 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer
1–30435

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
8. Juni 2011

10. Stand der Information
August 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.