FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actelsar Duo 80 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aus zwei Schichten bestehende Tabletten, weiß bis cremefarben auf einer Seite und gelb auf der anderen, akzeptable leichte Sprenkel auf der gelben Seite, länglich, bikonvex, mit einer Größe von ca. 15 x 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen:

Erweiterung der Therapie
Actelsar Duo 80 mg/10 mg Tabletten sind bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Telmisartan 40 mg/Amlodipin 10 mg oder Telmisartan 80 mg/Amlodipin 5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie
Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Actelsar Duo Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosierung für dieses Arzneimittel ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Höchstdosis ist 1 Tablette mit 80 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin pro Tag. Dieses Arzneimittel ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie
Actelsar Duo 80 mg/10 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Telmisartan 40 mg/Amlodipin 10 mg oder Telmisartan 80 mg/Amlodipin 5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Wirkstoffe (Amlodipin und Telmisartan) empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Telmisartan 40 mg/Amlodipin 5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der insgesamt erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

Vereinfachung der Therapie
Patienten, die Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Actelsar Duo Tabletten umsteigen, die dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthalten.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.
Bei älteren Patienten wird die übliche Dosis von Amlodipin empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Vorsicht geboten, da Amlodipin nicht dialysierbar ist und Telmisartan nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt wird und nicht dialysierbar ist (siehe auch Abschnitt 4.4).
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
Actelsar Duo ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Telmisartan/Amlodipin mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Actelsar Duo kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Actelsar Duo mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft
Eine Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Eingeschränkte Leberfunktion
Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Telmisartan/Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie
Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation
Wenn Telmisartan/Amlodipin Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar und Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel
Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Diarrhoe oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Telmisartan/Amlodipin sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von

Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Andere Umstände 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. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Primärer Aldosteronismus
Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

Intestinales Angioödem
Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Telmisartan/Amlodipin abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

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

Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt
Zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

Patienten mit Herzinsuffizienz
In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte daher mit Vorsicht erfolgen.
Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

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

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparaten. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin 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).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten sollte die Dosis von Amlodipin mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Actelsar Duo enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirkstoffen der fixen Dosiskombination festgestellt.

Mit der Wirkstoffkombination im Zusammenhang stehende Wechselwirkungen
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel
Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan/Amlodipin kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential
Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich dieses Arzneimittels verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)
Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten
Angiotensin-II-Rezeptorblocker wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

Lithium
Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Anderen Antihypertonika mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)
Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

Nichtsteroidalen Antirheumatika
NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern verringern.
Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher – insbesondere bei älteren Patienten – mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Therapie in Betracht zu ziehen.

Ramipril
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 Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden bei

Digoxin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mediane Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

CYP3A4-Induktoren
Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Dantrolen (Infusion)
Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Grapefruit und Grapefruitsaft
Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Tacrolimus
Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

Cyclosporin
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cyclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Cyclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Cyclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Cyclosporin vorgenommen werden.

Mechanistic-Target-of-Rapamycin-(mTOR-)Inhibitoren
mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Simvastatin
Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Telmisartan/Amlodipin durchgeführt.

Telmisartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).
Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptorblocker eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.
In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3-7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Amlodipin nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

Fertilität
Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.
Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1 000 Patienten).

Nebenwirkungen, die bereits für einen der beiden Wirkstoffe (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, könnten auch bei den kombinierten Telmisartan/Amlodipin-Tabletten auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Sicherheit und Verträglichkeit von dem Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin wurden in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3 500 Patienten, von denen mehr als 2 500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Referenzarzneimittel mit**	**Telmisartan**	**Amlodipin**

	Telmisartan/Amlodipin		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gelegentlich		Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis	
Selten	Zystitis	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang[1]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gelegentlich		Anämie	
Selten		Thrombozytopenie, Eosinophilie	
Sehr selten			Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			
Selten		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	
Sehr selten			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gelegentlich		Hyperkaliämie	
Selten		Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Hyponatriämie	
Sehr selten			Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen			
Gelegentlich			Stimmungsschwankungen
Selten	Depression, Angst, Schlaflosigkeit		Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Schwindelgefühl		

Gelegentlich	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesie	Schwindelgefühl	
Selten	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor		
Sehr selten			extrapyramidales Syndrom, erhöhter Muskeltonus
Augenerkrankungen			
Häufig			Sehstörung (einschließlich Diplopie)
Gelegentlich			Sehverschlechterung
Selten		Sehstörung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Gelegentlich	Vertigo		Tinnitus
Herzerkrankungen			
Gelegentlich	Bradykardie, Palpitationen		
Selten		Tachykardie	
Sehr selten			Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen			
Gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten		
Sehr selten			Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gelegentlich	Husten	Dyspnoe	Dyspnoe, Rhinitis

Sehr selten	Interstitielle Lungenerkrankung[3]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Häufig			veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
Gelegentlich	Abdominalschmerz, Durchfall, Übelkeit	Flatulenz	
Selten	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Magenbeschwerden	
Sehr selten			Pankreatitis, Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen			
Selten		Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung[2]	
Sehr selten			Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte (meist übereinstimmend mit Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gelegentlich	Pruritus	Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose
Selten	Ekzem, Erythem, Ausschlag	Angioödem (einschließlich tödlichem Ausgang), Arzneimittelexanthem, toxisches Exanthem, Urtikaria	
Sehr selten			Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit

Nicht bekannt			Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Häufig			Knöchelschwellungen
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelspasmen (Krämpfe in den Beinen), Myalgie		
Selten	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität (Beinschmerz)	Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gelegentlich		Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akuten Nierenversagens	Störungen beim Wasserlassen, Pollakisurie
Selten	Nykturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Gelegentlich	Erektionsstörung		Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Häufig	peripheres Ödem		
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem		Schmerzen
Selten	Unwohlsein	grippeähnliche Erkrankung	
Untersuchungen			
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte	Kreatinin im Blut erhöht	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt
Selten	erhöhter Harnsäurewert im Blut	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt	

[1] Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen.

[2] Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

[3] Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (hauptsächlich interstitielle Pneumonie und eosinophile

Pneumonie) sind nach Markteinführung von Telmisartan berichtet worden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:
Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Ausprägungen einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatininwertes und akutes Nierenversagen berichtet.
Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

In seltenen Fällen wurde über ein nicht-kardiogenes Lungenödem als Folge einer Amlodipin-Überdosierung berichtet, das sich mit verzögertem Beginn (24-48 Stunden nach der Einnahme) manifestieren kann und Beatmungsunterstützung erfordert. Frühe Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberladung) zur Aufrechterhaltung der Perfusion und des Herzzeitvolumens können auslösende Faktoren sein.

Behandlung
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. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein.
Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein. Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Actelsar Duo kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin.
Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe allein.
Actelsar Duo 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Telmisartan
Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-(Typ-AT_1)Blocker. 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. Die Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT_2- und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle 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 inhibiert nicht das Angiotensin-Converting- Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten Nebenwirkungen zu erwarten.

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

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

Die antihypertensive Wirkung hält nach der Einnahme konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Trough-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirksamkeit von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirksamkeit repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

In klinischen Studien zum direkten Vergleich der antihypertensiven Therapien war die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht.
Die „ONTARGET"-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Amlodipin
Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv, mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.
Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder Veränderungen von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte,

dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher.

Telmisartan/Amlodipin
In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1 461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und ≤ 119 mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Dosiskombination des Referenzarzneimittels mit Telmisartan/Amlodipin eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin wies im therapeutischen Dosisbereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -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) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des diastolischen Blutdrucks < 90 mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Wirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt. In einer Untergruppe von 1 050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) sprachen 32,7-51,8 % ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 1 097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 947 Patienten mit leichter bis schwerer

Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung des Referenzarzneimittels mit Telmisartan/Amlodipin über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit dem Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen des Referenzarzneimittels mit Telmisartan/Amlodipin bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei dem Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei dem Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten, die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrugen die Ödemraten 4,4 % bei Telmisartan/Amlodipin 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Referenzarzneimittels mit Telmisartan/Amlodipin war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25 620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht.
Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel mit Telmisartan/Amlodipin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination
Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption der kombinierten Telmisartan/Amlodipin-Tabletten entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6 und 12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung
Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α1-Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (Vdss) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden werden.

Biotransformation
Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

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 Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen Dosierung gibt es keinen Hinweis. 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-Gesamtclearance (Cl_{tot}) hoch (etwa 1 000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipins werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität
Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen C_{max} und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Geschlecht
Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen C_{max} ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

Ältere Patienten
Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten.
Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist hoch und die Substanz kann nicht durch Dialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion
Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wurde keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Wirkstoffe dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

Telmisartan
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 Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin im Blut) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden renale 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 von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden. Bei beiden Spezies wurden eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.
Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.
Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität
Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 8fachen* maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m^2) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.
In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurden sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität
Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.
Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke
Mannitol (Ph.Eur.)
Meglumin
Povidon K25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumhydroxid
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 Tabletten in Al/OPA/Al/PVC-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002733.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig