

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten**

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 175,10 mg Lactose-Monohydrat und 56,74 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420).

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 354,20 mg Lactose-Monohydrat und 56,74 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten**

Rote und weiße bis gebrochen weiße kapselförmige Zweischichttablette mit einer Bruchkerbe auf der rot gefärbten Seite (ca. 16,5 × 8,0 mm).

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten**

Gelbe und weiße bis gebrochen weiße kapselförmige Zweischichttablette mit einer Bruchkerbe auf der gelb gefärbten Seite (ca. 18,0 × 8,0 mm).

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten** ist bei Erwachsenen indiziert, deren Blutdruck mit Telmisartan allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

Die fixe Dosiskombination **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten** ist bei Erwachsenen indiziert, deren Blutdruck mit **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten** nicht ausreichend kontrolliert ist, oder bei Erwachsenen, die zuvor mit den Einzelbestandteilen Telmisartan und Hydrochlorothiazid stabil eingestellt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Telmisartan comp. AbZ Tabletten** sollte von Patienten eingenommen werden, deren

Blutdruck mit Telmisartan allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Eine individuelle Dosistitration mit jeder Einzelkomponente wird vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination empfohlen. Falls klinisch angemessen, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination in Betracht gezogen werden.

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg** kann 1-mal täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit Telmisartan 80 mg alleine nicht ausreichend kontrolliert ist.

**Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg** kann 1-mal täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten** nicht ausreichend kontrolliert ist, oder bei Erwachsenen, die zuvor mit den Einzelbestandteilen Telmisartan und Hydrochlorothiazid stabil eingestellt werden

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung die 1 × tägliche Gabe von Telmisartan/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg nicht überschreiten. Telmisartan comp. AbZ Tabletten ist bei Patienten mit schweren Leberschäden nicht angezeigt. Thiazide sollten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan comp. AbZ Tabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### Art der Anwendung

**Telmisartan comp. AbZ Tabletten** sind für die 1-mal tägliche orale Anwendung vorgesehen und sollten mit Flüssigkeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamid-Derivaten (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist)
- Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Cholestase und obstruktive Gallenfunktionsstörung
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Nierenschäden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-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-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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, sollte Telmisartan comp. AbZ Tabletten nicht bei Patienten mit Cholestase, obstruktiver Gallenfunktionsstörung oder schwerer Leberinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten kann eine eingeschränkte hepatische Clearance für Telmisartan erwartet werden.

Zusätzlich sollte Telmisartan comp. AbZ Tabletten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht angewandt werden, da bereits geringfügige Änderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein Leberkoma auslösen können. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Telmisartan comp. AbZ Tabletten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

#### Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei einer einzelnen funktionsfähigen Niere besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie oder einer Niereninsuffizienz bei einer Behandlung mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

**Telmisartan comp. AbZ Tabletten** sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3) angewandt werden. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan comp. AbZ Tabletten bei Patienten mit einer kurz zurückliegenden Nierentransplantation vor. Die Erfahrungen mit Telmisartan comp. AbZ Tabletten bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sind begrenzt, daher wird eine regelmäßige Kontrolle der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Serumspiegel empfohlen. Eine mit Thiaziddiuretika einhergehende Azotämie kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auftreten.

# Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten

## Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor der Anwendung von Telmisartan comp. AbZ Tabletten auszugleichen.

## Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Anwendung von Telmisartan in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Als Konsequenz der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) bei empfindlichen Personen berichtet, insbesondere in Kombinationen mit Arzneimitteln, die dieses System betreffen. Die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (z.B. gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) wird daher nicht empfohlen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ist angezeigt, wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird.

## 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 abhängen (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen akutem Nierenversagen in Verbindung 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 comp. AbZ Tabletten nicht empfohlen.

## Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

## Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucose-Toleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern kann unter einer Behandlung mit Insulin oder Antidiabetika sowie mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann

sich unter der Behandlung mit Thiaziden manifestieren.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der diuretischen Thiazid-Therapie in Zusammenhang gebracht; jedoch wurden nur geringe oder keine Wirkungen bei der in Telmisartan comp. AbZ enthaltenen Dosis von 12,5 mg berichtet. Bei einigen Patienten kann es unter Thiazid-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

## Elektrolytstörungen

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte in regelmäßigen Abständen die Bestimmung der Serum-elektrolyte erfolgen.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Flüssigkeits- oder Elektrolytstörungen verursachen (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose). Warnende Anzeichen von Flüssigkeits- oder Elektrolytstörungen sind Mundtrockenheit, Durst, Asthenie, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8).

### – Hypokaliämie

Obwohl es bei der Einnahme von Thiazid-diuretika zu Hypokaliämie kommen kann, kann die gleichzeitige Behandlung mit Telmisartan die Diuretika bedingte Hypokaliämie verringern. Ein größeres Risiko einer Hypokaliämie besteht bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten unter forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter einer begleitenden Behandlung mit Kortikosteroiden oder adrenocorticotropem Hormon (ACTH) (siehe Abschnitt 4.5).

### – Hyperkaliämie

Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus der Angiotensin-II-Rezeptoren (AT<sub>1</sub>) durch die Telmisartan-Komponente in Telmisartan comp. AbZ Tabletten zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine klinisch relevante Hyperkaliämie wurde mit Telmisartan comp. AbZ Tabletten zwar nicht berichtet, Risikofaktoren für die Entstehung einer Hyperkaliämie umfassen jedoch unter anderem Niereninsuffizienz und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate sollten nur mit Vorsicht mit Telmisartan comp. AbZ Tabletten zusammen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

### – Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose

Es gibt keine Hinweise dafür, dass Telmisartan comp. AbZ Tabletten eine durch Diuretika hervorgerufene Hyponatriämie verringern oder verhindern könnte. Der Chloridmangel ist meist gering und bedarf normalerweise keiner Behandlung.

### – Hyperkalzämie

Thiazide können die Ausscheidung von Kalzium mit dem Urin verringern und zu einer zeitweise auftretenden leichten Erhöhung des Serumkalziums führen, auch wenn keine anderen Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind. Eine deutliche Hyper-

kalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyroidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung einer Funktionsprüfung der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

### – Hypomagnesiämie

Thiazide erhöhen nachweislich die Magnesiumausscheidung im Urin, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

## Sorbitol und Lactose-Monohydrat

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat und Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz und/oder der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Ethnische Unterschiede

Wie alle übrigen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bewirkt Telmisartan anscheinend eine geringere Blutdrucksenkung bei farbigen Patienten als bei nichtfarbigen, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der farbigen hypertensiven Bevölkerung.

## Andere

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

## Allgemeines

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit oder ohne anamnestisch bekannter Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind jedoch wahrscheinlicher bei Patienten mit einer solchen Anamnese.

Exazerbationen oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematosus wurden bei Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet.

Fälle von Photosensibilität wurden mit Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine Photosensibilität während der Einnahme auftritt, ist ein Abbruch der Therapie zu empfehlen. Wird eine erneute Einnahme des Diuretikums als absolut notwendig erachtet, wird empfohlen, exponierte Bereiche vor der Sonne oder künstlichen UV-A-Strahlen zu schützen.

## Akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in akuter transienter Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom resultiert. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung

eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung dieses Arzneimittels als Dopingmittel kann der Gesundheit schaden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Kombination von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### Lithium

Ein reversibler Anstieg der Serumlithium-Konzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. In seltenen Fällen wurde dies auch mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (einschließlich Telmisartan comp. AbZ Tabletten) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium und Telmisartan comp. AbZ Tabletten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination sich als notwendig erweist, wird die sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Gabe empfohlen.

Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliumretische Diuretika, Laxantien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Benzylpenicillin- Natrium, Salicylsäure und Salicylate) Wenn diese Wirkstoffe zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Telmisartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasmakaliumspiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serumkalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen oder eine Hyperkaliämie auslösen können (z. B. ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzpräparate, Cyclosporin oder andere Arzneimittel wie Natriumheparin). Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Telmisartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasmakaliumspiegel empfohlen. Wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, kann die gleichzeitige Anwendung der vorher genannten Arzneimittel zu einem Anstieg des Serumkaliums führen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und EKGs wird empfohlen, wenn Telmisartan comp. AbZ Tabletten zusammen mit Arzneimitteln angewandt wird, die

durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika) und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika). Hypokaliämie ist dabei ein prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes.

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Dipeptanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös)

##### Digitalisglykoside

Thiazid-bedingte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigen das Auftreten Digitalis-bedingter Rhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mittlere 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.

##### Andere antihypertensive Substanzen

Telmisartan kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

##### Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

##### Metformin

Metformin sollte mit Vorsicht angewendet werden – das Risiko einer Laktatazidose, die durch ein mögliches funktionelles Nierenversagen induziert wird, wird mit Hydrochlorothiazid in Verbindung gebracht.

##### Cholestyramin und Colestipolharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

##### Nichtsteroidale Antirheumatika

NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Thiazid-Diuretika und die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten 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 Hydratierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC<sub>0–24</sub> und C<sub>max</sub> von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

##### Amine mit sympathomimetischer Wirkung (z. B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Aminen mit sympathomimetischer Wirkung kann abgeschwächt werden.

##### Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)

Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

##### Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden

(z. B. Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

##### Kalziumsalze

Thiaziddiuretika können durch eine verminderte Ausscheidung die Serumkalziumspiegel erhöhen. Falls Kalziumpräparate verschrieben werden müssen, sollten die Serumkalziumspiegel überwacht und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

##### β-Blocker und Diazoxid

Die hyperglykämische Wirkung von β-Blockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Thiazid-artigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen- und Darmmotilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

##### Amantadin

Thiazide können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

##### Zytotoxische Wirkstoffe (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

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.



#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Telmisartan comp. AbZ Tabletten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien 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-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-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-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht angewendet werden.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

##### Stillzeit

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

Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die Muttermilch abgegeben. Thiazide in hohen Dosierungen, die eine intensive Diurese hervorrufen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Telmisartan comp. AbZ Tabletten während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Falls Telmisartan comp. AbZ Tabletten während der Stillzeit angewendet wird, sollten die Dosen so niedrig wie möglich gehalten werden.

##### Fertilität

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

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

Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen und Maschinen ist zu berücksichtigen, dass bei einer antihypertensiven Therapie wie z. B. mit Telmisartan comp. AbZ Tabletten gelegentlich Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung war Schwindelgefühl. Ein schwerwiegendes Angioödem kann selten auftreten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ).

##### **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten**

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen unter **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten** war vergleichbar mit der unter Telmisartan-Monotherapie in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1.471 Patienten, von denen 835 Patienten Telmisartan plus Hydrochlorothiazid und 636 Patienten Telmisartan-Monotherapie erhielten.

##### **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten**

Die Häufigkeit und das Muster der berichteten Nebenwirkungen unter **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten** war mit der unter **Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten** vergleichbar.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war nicht dosisbezogen und korrelierte nicht mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit der Patienten.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien und häufiger ( $p \leq 0,05$ ) unter Telmisartan plus Hydrochlorothiazid als unter Placebo auftraten, nach System-Organ-Klassen zusammengefasst. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen nach Gabe der Einzelwirkstoffe auftreten, jedoch nicht in den klinischen Prüfungen gesehen wurden, können auch während der Behandlung mit Telmisartan comp. AbZ Tabletten auftreten.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit geordnet gemäß folgender Definition: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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.

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis

##### Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses<sup>1</sup>

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokaliämie  
 Selten: Hyperurikämie, Hyponatriämie

##### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstzustände  
 Selten: Depression

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl  
 Gelegentlich: Synkope, Parästhesien  
 Selten: Schlaflosigkeit, Schlafstörungen

##### Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, verschwommenes Sehen

##### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

##### Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Arrhythmie

##### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe  
 Selten: Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich: Diarrhoe, Mundtrockenheit, Blähungen

Selten: abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen, Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: abnorme Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion<sup>2</sup>

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs), Erythem, Pruritus, Hautausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie

Selten: Arthralgie, Krämpfe in den Beinen, Schmerzen in den Extremitäten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Brustschmerzen

Selten: grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen

Untersuchungen

Gelegentlich: erhöhte Harnsäure im Blut

Selten: erhöhter Kreatininwert im Blut, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte Leberenzymwerte

<sup>1</sup> Basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung.

<sup>2</sup> Für weitere Beschreibungen siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

#### **Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen**

Nebenwirkungen, die bereits bei einem der Einzelbestandteile berichtet worden sind, können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Telmisartan comp. AbZ Tabletten auftreten, selbst wenn sie nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden.

#### **Telmisartan:**

Nebenwirkungen traten in vergleichbarer Häufigkeit bei mit Placebo und Telmisartan behandelten Patienten auf.

In den Placebo-kontrollierten Studien war die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen von Telmisartan (41,4%) im Allgemeinen vergleichbar mit Placebo (43,9%). Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus allen klinischen Studien bei Patienten, die mit Telmisartan wegen Bluthochdruck behandelt wurden oder bei Patienten ≥ 50 Jahre mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gesammelt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen einschließlich Zystitis

Selten: Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs<sup>3</sup>

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie

Selten: Eosinophilie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkaliämie

Selten: Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)

Herzkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Somnolenz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Sehr selten: interstitielle Lungenerkrankung<sup>3</sup>

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Magenbeschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ekzem, Arzneimittelalexanthem, toxisches Exanthem (Überempfindlichkeitsreaktion)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Arthrose, Sehnenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Einschränkung der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie

Untersuchungen

Selten: Abfall des Hämoglobinwertes

<sup>3</sup> Für weitere Beschreibungen siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

#### **Hydrochlorothiazid:**

Hydrochlorothiazid kann eine Hypovolämie verursachen oder verstärken, welche zu einer Elektrolytstörung führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit wurden unter Monotherapie mit Hydrochlorothiazid berichtet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Speicheldrüsenentzündung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkserkrankung, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: inadäquate Einstellung eines Diabetes mellitus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Anorexie, verminderter Appetit, Elektrolytverschiebungen, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypovolämie

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Ruhelosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Benommenheit

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Gelbsehen, akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: nekrotisierende Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Pankreatitis, Magenbeschwerden

Leber und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: hepatozellulärer Ikterus, cholestatischer Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom, Photosensibilität, kutane Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Schwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Glukosurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Pyrexie

Untersuchungen

Nicht bekannt: erhöhte Triglyzeride

#### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Abnorme Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion

Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Sepsis

In der PROFESS Studie wurde eine erhöhte Inzidenz an Sepsisfällen unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo beobachtet. Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenerkrankung

Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden nach Markteinführung in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Telmisartan berichtet. Ein ursächlicher

# Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten

## Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten

Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen.

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen für Telmisartan begrenzte Erfahrungen vor. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

#### Symptome

Die markantesten Symptome einer Telmisartan-Überdosierung waren Hypotonie und Tachykardie; Bradykardie, Schwindelgefühl, Erbrechen, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen wurden ebenfalls berichtet. Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid führt möglicherweise zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten.

#### 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. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Gabe von Aktivkohle kann bei der Behandlung der Überdosierung nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA07

Telmisartan comp. AbZ Tabletten ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Telmisartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jede einzelne Komponente

allein. Die 1 × tägliche Gabe von Telmisartan comp. AbZ Tabletten führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Blutdrucksenkung über den therapeutischen Dosisbereich.

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 (AT<sub>1</sub>)-Antagonist. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist.

Telmisartan zeigt keine partiell agonistische Aktivität am AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Telmisartan bindet selektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT<sub>2</sub>- 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 hemmt nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das Enzym, das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Eine Dosis von 80 mg Telmisartan, die gesunden Probanden gegeben wurde, hemmt 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 aufrecht erhalten. Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Einnahme ein. Dies wird durch Messungen zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung und unmittelbar vor der nächsten Dosis bestätigt (Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan in Placebo-kontrollierten klinischen Studien).

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (Nachweis der Wirksamkeit an n = 687 Patienten) mit Patienten, die nicht auf die Kombination 80 mg/12,5 mg ansprachen, wurde eine zunehmende blutdrucksenkende Wirkung der Kombination

80 mg/25 mg von 2,7/1,6 mm Hg (systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck) gegenüber der Dauerbehandlung mit der Kombination 80 mg/12,5 mg gezeigt (Differenz der angepassten durchschnittlichen Veränderungen vom jeweiligen Ausgangswert). In einer Follow-up-Studie mit der Kombination 80 mg/25 mg zeigte sich eine weitere Senkung des Blutdrucks (mit der sich eine Blutdrucksenkung von insgesamt 11,5/9,9 mm Hg [systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck] ergab).

Die gepoolte Analyse zweier ähnlicher, 8-wöchiger, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Studien im Vergleich mit Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (Nachweis der Wirksamkeit an n = 2.121 Patienten) ergab eine deutlich größere blutdrucksenkende Wirkung von 2,2/1,2 mm Hg (systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck – jeweils die Differenz der angepassten durchschnittlichen Veränderungen vom jeweiligen Ausgangswert) bei der Kombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.

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.

Bei klinischen Prüfungen war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren behandelt wurden.

In der PROfESS Studie (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) wurde bei Patienten ≥ 50 Jahre die vor kurzem einen Schlaganfall erlitten hatten, eine erhöhte Inzidenz an Sepsisfällen unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo bemerkt; 0,70 % gegenüber 0,49 % [RR 1,43 (95 %-Konfidenzintervall 1,00–2,06)]. Die Inzidenz an tödlichen Sepsisfällen 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 an Sepsisfällen unter Telmisartan könnte entweder ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen.

Die Wirkungen von Telmisartan hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität sind derzeit nicht bekannt.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die renalen tubulären Mechanismen der Elektrolytreabsorption, wobei sie die Natrium- und Chlorausscheidung in etwa gleichem Ausmaß erhöhen. Die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids verringert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität, erhöht die Aldosteronsekretion und infolgedessen den Kalium- und Bikarbonatverlust im Urin und senkt das Serumkalium. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann die gleichzeitige Gabe



von Telmisartan dem Kaliumverlust entgegenwirken, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach 2 Stunden ein, der maximale Effekt wird nach etwa 4 Stunden erreicht und die Wirkung hält etwa 6–12 Stunden an.

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität verringert.

Die Wirkungen der fixen Kombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sind derzeit nicht bekannt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Telmisartan scheint die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe bei gesunden Probanden nicht zu beeinflussen.

### Resorption

Telmisartan: Nach oraler Anwendung werden die maximalen Telmisartan-Konzentrationen nach 0,5–1,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan 40 mg und 160 mg lag bei 42 % bzw. 58 %. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Bioverfügbarkeit von Telmisartan mit einer Abnahme der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) von etwa 6 % bei der 40 mg-Tablette und etwa 19 % bei einer Dosis von 160 mg. Drei Stunden nach Einnahme sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde. Diese geringe Abnahme der AUC lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Die Pharmakokinetik von Telmisartan ist bei oraler Gabe von Dosen zwischen 20 und 160 mg nichtlinear, wobei es mit steigenden Dosen zu einem überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$  und AUC) kommt. Bei wiederholter Gabe von Telmisartan kommt es zu keiner signifikanten Kumulation im Plasma.

Hydrochlorothiazid: Nach oraler Gabe von Telmisartan comp. AbZ Tabletten werden maximale Hydrochlorothiazid-Konzentrationen etwa 1,0–3,0 Stunden nach der Einnahme erreicht. Ausgehend von der kumulativen renalen Ausscheidung von Hydrochlorothiazid lag die absolute Bioverfügbarkeit bei etwa 60 %.

### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Telmisartan beträgt etwa 500 Liter, was auf eine zusätzliche Bindung im Gewebe hinweist. Hydrochlorothiazid ist im Plasma zu 68 % an Protein gebunden mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 0,83–1,14 l/kg.

### Biotransformation

Telmisartan wird über eine Konjugation zu einem pharmakologisch inaktiven Acylglucuronid metabolisiert. Das Glucuronid der Muttersubstanz ist der einzige Metabolit,

der beim Menschen identifiziert wurde. Nach einer einzelnen Dosis von  $^{14}C$ -markierten Telmisartan stellte das Glucuronid etwa 11 % der im Plasma gemessenen Radioaktivität dar. Cytochrom P450-Isoenzyme sind am Telmisartan-Stoffwechsel nicht beteiligt.

Hydrochlorothiazid wird vom Menschen nicht metabolisiert.

### Ausscheidung

Telmisartan: Nach intravenöser oder oraler Gabe von  $^{14}C$ -markiertem Telmisartan erfolgte die Ausscheidung des größten Teils der Dosis (> 97 %) biliär mit den Faeces. Nur sehr geringe Mengen wurden im Urin gefunden. Die gesamte Plasma-Clearance von Telmisartan beträgt nach oraler Gabe > 1.500 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug > 20 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird fast vollständig als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Etwa 60 % der oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt etwa 250–300 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10–15 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Es bestehen keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Telmisartan zwischen älteren Patienten und Patienten unter 65 Jahren.

#### Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Telmisartan sind im Allgemeinen bei Frauen 2- bis 3-mal höher als bei Männern. In klinischen Studien zeigte sich bei Frauen jedoch kein signifikanter Anstieg der Blutdruckreaktion oder der Inzidenz einer orthostatischen Hypotonie. Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig. Es kam zu einer tendenziell höheren Plasmakonzentration von Hydrochlorothiazid bei Frauen im Vergleich zu Männern. Dieses Ergebnis wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Ausscheidung trägt nicht zur Telmisartan-Clearance bei. Ausgehend von der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min, Mittelwert ca. 50 ml/min) ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Telmisartan lässt sich nicht mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen. Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die Eliminationsrate von Hydrochlorothiazid herabgesetzt. In einer Studie an Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 90 ml/min war die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid erhöht. Bei funktionell anephrischen Patienten beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 34 Stunden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit auf fast 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht verändert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien zur Sicherheit mit gleichzeitiger Gabe von Telmisartan und Hydrochlorothiazid an normotonen Ratten und Hunden führten Dosen, die eine der humantherapeutischen Breite entsprechende Exposition darstellten, zu keinen Befunden, die nicht bereits mit der Gabe der einzelnen Wirkstoffe allein gefunden worden waren. Die beobachteten toxikologischen Befunde scheinen keine Bedeutung für die therapeutische Anwendung beim Menschen zu haben.

Für die fixe Dosiskombination 80 mg/25 mg wurden keine zusätzlichen präklinischen Studien durchgeführt. Bisherige präklinische Studien zur Sicherheit mit gleichzeitiger Gabe von Telmisartan und Hydrochlorothiazid an normotonen Ratten und Hunden führten in Dosen, die eine der humantherapeutischen Breite entsprechende Exposition darstellten, zu keinen Befunden, die nicht bereits mit der Gabe der einzelnen Wirkstoffe allein gefunden worden waren. Die beobachteten toxikologischen Befunde scheinen keine Bedeutung für die therapeutische Anwendung beim Menschen zu haben.

Toxikologische Ergebnisse, die auch aus präklinischen Studien mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hinreichend bekannt sind, waren: eine Abnahme der Erythrozyten-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin), erhöhte Plasma-Renin-Aktivität, Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen und Schädigung der Magenschleimhaut. Die Magenläsionen konnten durch orale Kochsalzzufuhr und Gruppenhaltung der Tiere vermieden/verbessert werden. Bei Hunden wurden renal-tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Diese Befunde werden im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Telmisartan gesehen.

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.

Für Telmisartan gibt es keine Hinweise auf Mutagenität und relevante klastogene Aktivität in *In vitro*-Untersuchungen und keinen Hinweis auf Kanzerogenität an Ratten und Mäusen. Untersuchungen mit Hydrochlorothiazid erbrachten in einigen Versuchsmodellen keine eindeutigen Hinweise auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung. Ausgedehnte Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid beim Menschen haben jedoch keinen Zusammenhang zwischen seiner Anwendung und der Zunahme an Neoplasien aufgezeigt.

Bezüglich des fetotoxischen Potentials der Kombination von Telmisartan/Hydrochlorothiazid siehe Abschnitt 4.6.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten*

Natriumhydroxid  
 Hypromellose  
 Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)  
 Meglumin  
 Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
 Talkum  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Lactose-Monohydrat  
 Hypolose  
 Eisen(III)-oxid (E 172)

*Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten*

Natriumhydroxid  
 Hypromellose  
 Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)  
 Meglumin  
 Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
 Talkum  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Lactose-Monohydrat  
 Hypolose  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid (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 keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (OPA/Al/PVC/Al)*  
 28, 56, 98 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbZ Pharma GmbH  
 Graf-Arco-Str. 3  
 89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Telmisartan comp. AbZ 80 mg/12,5 mg Tabletten*  
 87559.00.00

*Telmisartan comp. AbZ 80 mg/25 mg Tabletten*  
 87560.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 20.03.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt