

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 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.).

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 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.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten

Rote und weiße kapselförmige Zweischichttablette mit in Längsrichtung eingraviertem „I“ auf der roten Seite und glatt auf der anderen Seite.

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/25 mg Tabletten

Gelbe und weiße bis gebrochen weiße kapselförmige Zweischichttablette mit in Querrichtung eingraviertem „I“ auf der gelben Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination *Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten* wird angewendet bei Erwachsenen, deren Blutdruck mit Telmisartan allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

Die fixe Dosiskombination *Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/25 mg Tabletten* ist bei Erwachsenen indiziert, deren Blutdruck mit *Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten* (80 mg Telmisartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid) 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. ratiopharm[®] 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. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten kann 1-mal täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit Telmisartan 80 mg allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Erfahrungen bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sind begrenzt, weisen aber nicht auf unerwünschte Wirkungen auf die Nieren hin. Eine Dosisanpassung wird nicht als erforderlich angesehen. Eine regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der Hydrochlorothiazid-Komponente ist die fixe Dosiskombination bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Telmisartan wird nicht durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* mit Vorsicht eingenommen werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte die 1-mal tägliche Gabe von 40 mg nicht überschreiten. *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Thiazide sollten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Telmisartan comp. ratiopharm[®] Tabletten sind für die 1-mal tägliche orale Anwendung vorgesehen und sollten mit Flüssigkeit im Ganzen geschluckt werden.

Telmisartan comp. ratiopharm[®] Tabletten können 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 gegen andere Sulfonamid-Derivate (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), Anurie
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Die gleichzeitige Anwendung von *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) 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, darf *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* 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. ratiopharm[®]* 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. ratiopharm[®]* bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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. ratiopharm[®] darf 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. ratiopharm[®]* bei Patienten mit einer kurz zurückliegenden Nierentransplantation vor. Die Erfahrungen mit *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* 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* wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und 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 aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände, insbesondere Volumen- und/oder Natriummangel, sind vor der Anwendung von *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* auszugleichen. Bei der Anwendung von HCTZ wurden Einzelfälle von Hyponatriämie in Verbindung mit neurologischen Symptomen (Übelkeit, zunehmende Desorientiertheit, Apathie) beobachtet.

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 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. ratiopharm[®]* nicht empfohlen.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern 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-Rezeptorblockern ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte *Telmisartan/Hydrochlorothiazid* abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

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 Triglyzeridspiegel wurde mit der diuretischen Thiazid-Therapie in Zusammenhang gebracht; jedoch wurden nur geringe oder keine Wirkungen bei der in *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* enthaltenen Dosis von 12,5 mg berichtet. Bei einigen Patienten kann es unter Thiazid-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

Elektrolytstörungen

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

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Flüssigkeits- oder Elektrolytstörungen verursachen (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose). Warnende Anzeichen von Flüssigkeits- oder Elektrolytstörung 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 Thiaziddiuretika 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 (AT1) durch die Telmisartan-Komponente in *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine klinisch relevante Hyperkaliämie wurde mit *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* 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. ratiopharm[®]* zusammen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Hypochlorämische Alkalose
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 Hyperkalzämie 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).

Ethnische Unterschiede

Wie alle übrigen Angiotensin-II-Rezeptorblocker 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.

Ischämische Herzerkrankung

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 erythematoses 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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transientser 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.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]) mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

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.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Sorbitol

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

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

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-Rezeptorblockern (einschließlich Telmisartan /Hydrochlorothiazid) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium und *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* 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. kaliuretische 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 von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Iodhaltige Kontrastmittel

Bei Diuretika-bedingter Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes funktionelles Nierenversagen, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen iodhaltiger Kontrastmittel. Vor der Gabe des iodhaltigen Kontrastmittels ist eine Rehydratation erforderlich.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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. ratiopharm*[®] 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. Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxazin, 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.

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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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-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 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_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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, Sulfinpyrazon und Allopurinol)

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-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 oder kalziumsparende Arzneimittel (z. B. Vitamin-D-Therapie) 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-Rezeptorblockern während des ersten Trimesters der Schwangerschaft wird 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).

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* 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-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).

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentelle Studien vor. 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. ratiopharm[®]* während der Stillzeit vorliegen, wird *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* 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. ratiopharm[®]* während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Falls *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* während der Stillzeit angewendet wird, sollten die Dosen so niedrig wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität beim Menschen mit der fixen Dosiskombination oder den Einzelkomponenten durchgeführt.

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

Telmisartan comp. ratiopharm[®] kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Bei der Einnahme einer antihypertensiven Therapie wie z. B. *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* kann gelegentlich Schwindelgefühl, Synkope oder Vertigo auftreten.

Wenn Patienten diese unerwünschten Ereignisse bemerken, sollten sie potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung war Schwindelgefühl.

Ein schwerwiegendes Angioödem kann selten auftreten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen unter *Telmisartan comp. ratiopharm[®] 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. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war nicht dosisbezogen und korrelierte nicht mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit der Patienten.

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/25 mg Tabletten

Die Häufigkeit und das Muster der berichteten Nebenwirkungen unter *Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/25 mg Tabletten* war mit der unter *Telmisartan comp. ratiopharm[®] 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 Auflistung 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. ratiopharm[®]* auftreten.

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

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (MedDRA) aus Placebo-kontrollierten Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Telmisartan comp. AbZ	Telmisartan ^a	Hydrochlorothiazid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs		selten ²	
	Bronchitis	selten		
	Pharyngitis	selten		
	Sinusitis	selten		
	Infektionen der oberen Atemwege		gelegentlich	
	Harnwegsinfektionen		gelegentlich	
	Zystitis		gelegentlich	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)			nicht bekannt ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		gelegentlich	
	Eosinophilie		selten	
	Thrombozytopenie		selten	selten
	Thrombozytopenische Purpura			selten
	Aplastische Anämie			nicht bekannt
	Hämolytische Anämie			sehr selten
	Knochenmarkserkrankung			sehr selten
	Leukopenie			sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Agranulozytose			sehr selten
	Anaphylaktische Reaktionen		selten	
	Überempfindlichkeit		selten	sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	gelegentlich		sehr häufig
	Hyperurikämie	selten		häufig
	Hyponatriämie	selten	selten	häufig
	Hyperkaliämie		gelegentlich	
	Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)		selten	
	Hypomagnesiämie			häufig
	Hyperkalzämie			selten
	Hypochlorämische Alkalose			sehr selten
	Verminderter Appetit			häufig

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

	Hyperlipidämie			sehr häufig
	Hyperglykämie			selten
	Inadäquate Einstellung eines Diabetes mellitus			selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	gelegentlich	selten	
	Depression	selten	gelegentlich	selten
	Schlaflosigkeit	selten	gelegentlich	
	Schlafstörungen	selten		selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	häufig	gelegentlich	selten
	Synkope	gelegentlich	gelegentlich	
	Parästhesien	gelegentlich		selten
	Somnolenz		selten	
	Kopfschmerzen			selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen	selten	selten	selten
	Verschwommenes Sehen	selten		
	Akutes Engwinkelglaukom			nicht bekannt
	Aderhauterguss			nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	gelegentlich	gelegentlich	
Herzerkrankungen	Tachykardie	gelegentlich	selten	
	Arrhythmie	gelegentlich		selten
	Bradykardie		gelegentlich	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	gelegentlich	gelegentlich	
	Orthostatische Hypotonie	gelegentlich	gelegentlich	häufig
	Nekrotisierende Vaskulitis			sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	gelegentlich	gelegentlich	
	Atemnot	selten		sehr selten
	Pneumonitis	selten		sehr selten
	Lungenödem	selten		sehr selten
	Husten		gelegentlich	
	Interstitielle Lungenerkrankung		sehr selten 1, 2	
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)			sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	gelegentlich	gelegentlich	häufig
	Mundtrockenheit	gelegentlich	selten	
	Blähungen	gelegentlich	gelegentlich	
	Abdominale Schmerzen	selten	gelegentlich	
	Verstopfung	selten		selten
	Dyspepsie	selten	gelegentlich	
	Erbrechen	selten	gelegentlich	häufig
	Gastritis	selten		

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

	Abdominale Beschwerden		selten	selten
	Übelkeit			häufig
	Pankreatitis			sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Abnorme Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion	selten ²	selten ²	
	Ikterus			selten
	Cholestase			selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs)	selten	selten	
	Erythem	selten	selten	
	Pruritus	selten	gelegentlich	
	Hautausschlag	selten	gelegentlich	häufig
	Hyperhidrose	selten	gelegentlich	
	Urtikaria	selten	selten	häufig
	Ekzem		selten	
	Arzneimittlexanthem		selten	
	Toxisches Exanthem		selten	
	Lupus-ähnliches Syndrom			sehr selten
	Photosensibilität			selten
	Toxische epidermale Nekrolyse			sehr selten
Erythema multiforme			nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	gelegentlich	gelegentlich	
	Muskelkrämpfe (Krämpfe in den Beinen)	gelegentlich	gelegentlich	
	Myalgie	gelegentlich	gelegentlich	
	Arthralgie	selten	selten	
	Schmerzen in den Extremitäten (Beinschmerzen)	selten	selten	
	Sehnenschmerzen (Tendonitis-ähnliche Symptome)		selten	
	Systemischer Lupus erythematoses	selten ¹		sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Einschränkung der Nierenfunktion		gelegentlich	nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen		gelegentlich	gelegentlich
	Glukosurie			selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	gelegentlich		häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen	gelegentlich	gelegentlich	
	Grippeähnliche Erkrankung	selten	selten	
	Schmerzen	selten		
	Asthenie (Schwäche)		gelegentlich	nicht bekannt

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

	Pyrexie			nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhte Harnsäure im Blut	gelegentlich	selten	
	Erhöhter Kreatininwert im Blut	selten	gelegentlich	
	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	selten	selten	
	Erhöhte Leberenzymwerte	selten	selten	
	Abfall des Hämoglobinwertes		selten	

¹ Basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung

² Für zusätzliche Informationen siehe die nachfolgenden Unterabschnitte

^a 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 oben 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.

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 unbekanntem 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 Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblocker wurde über Fälle von intestinalen Angioödemem 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

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.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

Behandlung

Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration entfernt und ist nicht dialysierbar. 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-Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika, ATC-Code: C09DA07

Telmisartan comp. ratiopharm[®] ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker, 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 1x tägliche Gabe von *Telmisartan comp. ratiopharm[®]* führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Blutdrucksenkung über den therapeutischen Dosisbereich.

Wirkmechanismus

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 (AT1)-Blocker. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist.

Telmisartan zeigt keine partiell agonistische Aktivität am AT1-Rezeptor. Telmisartan bindet selektiv an den AT1-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT2- 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 Plasminogen 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.

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 Chloridausscheidung in etwa gleichem Ausmaß erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Behandlung der essentiellen Hypertonie

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).

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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 mmHg (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 mmHg [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 mmHg (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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kardiovaskuläre Prävention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verglich die Effekte von Telmisartan, Ramipril sowie der Kombination aus Telmisartan und Ramipril hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei 25 620 Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter mit einer Vorgeschichte von koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, TIA, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Typ II-Diabetes mellitus mit nachgewiesenen Endorganschäden (z. B. Retinopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, Makro- oder Mikroalbuminurie), die eine Population mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen.

Die Patienten wurden zu jeweils einer der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert und über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren beobachtet: Telmisartan 80 mg (n = 8 542), Ramipril 10 mg (n = 8 576), bzw. die Kombinationstherapie aus Telmisartan 80 mg plus Ramipril 10 mg (n = 8 502).

Telmisartan war vergleichbar zu Ramipril hinsichtlich der Reduktion des kombinierten primären Endpunktes kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz. Die Inzidenz des primären Endpunktes war in allen Behandlungsarmen ähnlich: Telmisartan (16,7 %) und Ramipril (16,5 %). Die Hazard-Ratio von Telmisartan gegenüber Ramipril lag bei 1,01 (97,5%-Konfidenzintervall 0,93-1,10; p (Nicht-Unterlegenheit) = 0,0019 mit einer Grenze von 1,13). Die Gesamtmortalitätsrate war 11,6 % bei mit Telmisartan und 11,8 % bei mit Ramipril behandelten Patienten.

Telmisartan zeigte sich vergleichbar wirksam wie Ramipril im präspezifizierten sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall [0,99 (97,5%-Konfidenzintervall 0,90-1,08; p (Nicht-Unterlegenheit) = 0,0004)], dem primären Endpunkt der Referenzstudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), in der die Wirksamkeit von Ramipril gegenüber Placebo untersucht wurde.

In TRANSCEND wurden Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit aber ansonsten ähnlichen Einschlusskriterien wie bei ONTARGET randomisiert: Telmisartan 80 mg (n = 2 954) oder Placebo (n = 2 972), beides zusätzlich zur Standardtherapie gegeben. Die mittlere Dauer der Nachbeobachtung war 4 Jahre und 8 Monate. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz) nachgewiesen werden: 15,7 % bei Telmisartan und 17,0 % bei Placebo mit einer Hazard-Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall 0,81-1,05; p = 0,22). Im präspezifizierten kombinierten sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall lag eine Evidenz für einen Vorteil von Telmisartan gegenüber Placebo vor [0,87 (95%-Konfidenzintervall 0,76-1,00; p = 0,048)]. Es lag keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils bei der kardiovaskulären Mortalität vor (Hazard-Ratio 1,03; 95%-Konfidenzintervall 0,85-1,24).

Husten und Angioödem wurden weniger häufig bei mit Telmisartan behandelten als bei mit Ramipril behandelten Patienten berichtet, wohingegen Hypotonie häufiger bei der Behandlung mit Telmisartan berichtet wurde.

Die Kombination aus Telmisartan und Ramipril brachte keinen weiteren Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Ramipril oder mit Telmisartan allein. Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität waren numerisch höher bei der Kombination. Zusätzlich traten Hyperkalämie, Nierenversagen, Hypotonie und Synkope im Kombinationstherapiearm deutlich häufiger auf. Daher wird eine Kombination aus Telmisartan und Ramipril in dieser Population nicht empfohlen.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

In der PReFESS 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 unbekanntem Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen.

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. Für weitere Informationen siehe oben unter der Überschrift „Kardiovaskuläre Prävention“.

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).

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.

Kinder und Jugendliche

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50 000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95%-Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95%-Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95%-Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25 000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100 000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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. Bei wiederholter Gabe von Telmisartan kommt es zu keiner signifikanten Kumulation im Plasma.

Hydrochlorothiazid: Nach oraler Gabe von Telmisartan/Hydrochlorothiazid 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 α_1 -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Telmisartan beträgt etwa 500 Liter, was auf eine zusätzliche Bindung im Gewebe hinweist.

Hydrochlorothiazid ist im Plasma zu 64 % an Protein gebunden mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von $0,8 \pm 0,3$ 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 ¹⁴C-markiertem 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.

Elimination

Telmisartan: Nach intravenöser oder oraler Gabe von ¹⁴C-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.

Linearität/Nicht-Linearität

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. Telmisartan akkumuliert nicht signifikant im Plasma bei wiederholter Verabreichung. Hydrochlorothiazid zeigt eine lineare Pharmakokinetik.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es bestehen keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Telmisartan zwischen älteren und jüngeren Patienten.

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

Bei dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz wurden niedrigere Plasmakonzentrationen beobachtet. Telmisartan wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz stark an Plasmaproteine gebunden und lässt sich nicht mittels Dialyse entfernen. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht verändert.

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.

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

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-Rezeptorblockern 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 wurden keine Auswirkungen von Telmisartan auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 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

Hyprolose

Eisen(III)-oxid (E 172)

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 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
Hyprolose
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)
Packungsgrößen: 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50x1, 56, 60, 84, 90, 90x1, 98, 100, 112, 120, 156, 300 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/12,5 mg Tabletten
87556.00.00

Telmisartan comp. ratiopharm[®] 80 mg/25 mg Tabletten
87557.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. April 2019

Telmisartan comp. ratiopharm[®]

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg Tabletten

ratiopharm

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig