

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telmilinda® APONTIS® 40 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Telmilinda® APONTIS® 80 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Telmilinda APONTIS 40 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 40 mg Telmisartan und 1,5 mg Indapamid.

Telmilinda APONTIS 80 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 80 mg Telmisartan und 1,5 mg Indapamid.

Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Telmilinda APONTIS 40 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 89,02 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Telmilinda APONTIS 80 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 146,02 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Telmilinda APONTIS 40 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Kapselförmige, zweiseichtige, bikonvexe Tabletten. Eine Schicht der Tablette ist orange, gesprenkelt. Die andere Schicht der Tablette ist weiß bis bräunlich-gelblich-weiß, gesprenkelt, gekennzeichnet mit T11. Abmessungen der Tablette: ca. 18 mm x 8 mm.

Telmilinda APONTIS 80 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Kapselförmige, zweiseichtige, bikonvexe Tabletten. Eine Schicht der Tablette ist bräunlich-gelb, gesprenkelt. Die andere Schicht der Tablette ist weiß bis bräunlich-gelblich-weiß, gesprenkelt, gekennzeichnet mit T12. Abmessungen der Tablette: ca. 18 mm x 8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Telmilinda APONTIS ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die hinreichend mit Telmisartan und Indapamid eingestellt sind, welche in gleicher Dosierung wie in der Kombination, aber als separate Tabletten verabreicht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Tablette der verordneten Stärke.

Das Kombinationspräparat ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

Bevor auf Telmilinda APONTIS umgestellt wird, sollten die Patienten auf die geeignete Dosis der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten eingestellt worden sein. Zum Zeitpunkt des Wechsels sollte die Dosisstärke von Telmilinda APONTIS dann der Dosisstärke der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten entsprechen.

Wenn eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte diese durch individuelle Titration der Monokomponenten erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min.) ist die Behandlung mit Telmilinda APONTIS kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Leberfunktionsstörung

Telmilinda APONTIS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis von Telmilinda APONTIS 1 x täglich 40 mg/ 1,5 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig, aber der Plasmakreatininspiegel muss unter Berücksichtigung des Alters, Gewichts und Geschlechts angepasst werden. Ältere Patienten können mit Telmilinda APONTIS behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Telmilinda APONTIS wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmilinda APONTIS wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Telmilinda APONTIS Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind für die 1 x tägliche orale Anwendung, vorzugsweise am Morgen, vorgesehen und sollten mit Flüssigkeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Leberfunktionsstörung oder Hepatische Encephalopathie
- Schwere Niereninsuffizienz
- Hypokaliämie
- Obstruktive Gallenfunktionsstörungen
- Die gleichzeitige Anwendung von Telmilinda APONTIS 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 alternative antihypertensive Behandlungen 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/Indapamid nicht bei Patienten mit Cholestase, obstruktiver Gallenfunktionsstörung oder schwer eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten kann eine eingeschränkte hepatische Clearance für Telmisartan erwartet werden. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Telmisartan/Indapamid mit Vorsicht angewendet werden.

Hepatischen Encephalopathie

Bei Lebererkrankungen kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Encephalopathie kommen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall ist Telmisartan/Indapamid sofort abzusetzen.

Renovaskuläre Hypertonie

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

Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis von Telmisartan, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel auf Grund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Verabreichung von Telmilinda APONTIS auszugleichen. Volumen- und/oder Natriummangel sind vor Verabreichung von Telmisartan/Indapamid auszugleichen.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Telmilinda APONTIS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serumkalium- und -kreatininspiegel empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Telmilinda APONTIS bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatininspiegel < 25 mg/l bzw. < 220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Plasmakreatininspiegel nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen. Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut (BUN) und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Intestinales Angioödem

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

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

Primärer Aldosteronismus

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

Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

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

Lichtempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Wasser- und Elektrolythaushalt

Natriumplasmaspiegel

Dieser ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

Kaliumplasmaspiegel Hyperkaliämie

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

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

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-

Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre).
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Ciclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypokaliämie

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d. h. bei älteren, unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden *Torsade de pointes*.

In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte.

Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapieresistent sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Magnesiumplasmaspiegel

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Calciumplasmaspiegel

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.

Vor einer eventuellen Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

Blutzuckerspiegel

Bei Diabetikern ist der Blutzuckerspiegel insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie engmaschig zu kontrollieren.

Harnsäurespiegel

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Ethnische Unterschiede

Wie bei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern beobachtet, sind Telmisartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten offensichtlich weniger blutdrucksenkend wirksam bei schwarzen Patienten als bei nicht schwarzen Patienten. Dies beruht möglicherweise auf einer höheren Prävalenz niedriger Reninspiegel bei hypertensiven Patienten aus dieser Bevölkerungsgruppe.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich zu beenden. Wenn der unkontrollierte Augeninnendruck bestehen bleibt, sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

Andere

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

Lactose

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit Telmisartan

Digoxin

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

Wie andere Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann auch Telmisartan zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko kann ansteigen, wenn Telmisartan mit anderen Arzneimitteln, die auch zu Hyperkaliämie führen können, kombiniert wird (kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II/Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva (Ciclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim).

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

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollte deren Anwendung mit Vorsicht erfolgen und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

Lithium

Reversible Erhöhungen der Serumlithiumkonzentration und der Toxizität wurden

während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können 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_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramipilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

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

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

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

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel die blutdrucksenkenden Wirkungen aller Antihypertensiva, einschließlich Telmisartan, verstärken können: Baclofen, Amifostin. Darüber hinaus kann eine

orthostatische Hypotonie durch Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva verschlechtert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)
Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Im Zusammenhang mit Indapamid
Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

Lithium

Erhöhung des Lithiumblutspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosisanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Torsade de pointes-induzierende Substanzen wie z. B., aber nicht beschränkt auf:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium)
- Bestimmte Antipsychotika:
 - Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),
 - Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol)
 - Andere Antipsychotika (z. B. Pimozid)
 - Andere Substanzen (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i. v., Methadon, Astemizol, Terfenadin)

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere *Torsade de pointes* (begünstigt durch Hypokaliämie). Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung. Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie *Torsade de pointes* hervorzurufen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2 Inhibitoren, hochdosierte Acetylsalicylsäure (3 g/Tag)

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid. Risiko eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation (Verminderung der glomerulären Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

ACE-Hemmer

Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Nierenarterienstenose).

Wenn bei *Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer

Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig,

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz sollte mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Plasmakreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

Sonstige Mittel mit kaliumspiegelsenkender Wirkung: Amphotericin B (i. v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Nicht-stimulierende Laxantien anwenden.

Baclofen

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Digitalispräparate

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Aufmerksamkeit

Allopurinol

Die gleichzeitige Anwendung mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren)

Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.

Metformin

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Lactatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn der Plasmakreatininspiegel

15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

Jodhaltige Kontrastmittel

Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) verwendet werden. Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika

Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Calcium(salze)

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Blut ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinpiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikoide, Tetracosactid (systemisch)

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Kortikoide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIARs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIARs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von TelmiInda APONTIS 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 Schwangerschafts-

drittels 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).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine fetoplazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Telmilnda APONTIS sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder

sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht wurden.

Fertilität

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

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

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

Telmisartan/Indapamid kann zu unterschiedlichen Reaktionen im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung führen, die im Einzelfall, insbesondere zu Beginn der Behandlung, auftreten können. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Zusammenhang mit Telmisartan

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind u. a. anaphylaktische Reaktion und Angioödem, die selten auftreten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sowie akutes Nierenversagen.

Insgesamt war in kontrollierten Studien mit Patienten, die wegen Bluthochdruck behandelt wurden, die Inzidenz von Nebenwirkungen, die für Telmisartan berichtet wurden, im Allgemeinen vergleichbar mit Placebo (41,4 % gegenüber 43,9%). Das Auftreten von Nebenwirkungen war nicht dosisabhängig und zeigte keine Korrelation mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit der Patienten. Das Sicherheitsprofil von Telmisartan bei Patienten, die zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität behandelt wurden, entsprach dem Sicherheitsprofil, das bei Bluthochdruckpatienten ermittelt wurde.

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus Berichten nach der Markteinführung und aus kontrollierten kli-

nischen Studien bei Patienten, die wegen Bluthochdruck behandelt wurden, zusammengefasst. Die Auflistung berücksichtigt zusätzlich aus 3 klinischen Langzeitstudien sowohl schwerwiegende Nebenwirkungen als auch Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch führten. In diesen Studien zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität mit Telmisartan wurden 21 642 Patienten bis zu 6 Jahre behandelt.

Im Zusammenhang mit Indapamid

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypokaliämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)
- Sehr selten ($< 1/10\ 000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5 mg und 2,5 mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasma Spiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasma Spiegel $< 3,4$ mmol/l wurde bei 10 % der Patienten und ein Wert von $< 3,2$ mmol/l bei 4 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasma Spiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasma Spiegel $< 3,4$ mmol/l wurde bei 25 % der Patienten und ein Wert von $< 3,2$ mmol/l bei 10 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasma Spiegels 0,41 mmol/l.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Telmisartan	Indapamid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion, einschließlich Zystitis	Gelegentlich	-
	Infektion der oberen Atemwege, einschließlich Pharyngitis und Sinusitis	Gelegentlich	-
	Sepsis, einschließlich tödlichen Ausgangs ¹	Selten	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Gelegentlich	-
	Eosinophilie	Selten	-
	Thrombozytopenie	Selten	Sehr selten
	Agranulozytose	-	Sehr selten
	aplastische Anämie	-	Sehr selten
	hämolytische Anämie	-	Sehr selten
	Leukopenie	-	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion	Selten	-
	Überempfindlichkeit	Selten	-

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Telmisartan	Indapamid
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Gelegentlich	–
	Hypoglykämie (bei Diabetes-Patienten)	Selten	–
	Hyperkalzämie	–	Sehr selten
	Hypokaliämie	–	Gelegentlich
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	–	Gelegentlich
	Hypochlorämie	–	Selten
	Hypomagnesiämie	–	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	–
	Depression	Gelegentlich	–
	Angstzustände	Selten	–
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Selten	–
	Ermüdung	–	Selten
	Kopfschmerzen	–	Selten
	Parästhesie	–	Selten
	Synkope	Gelegentlich	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	Selten	–
	Myopie	–	Nicht bekannt
	verschwommenes Sehen	–	Nicht bekannt
	choroidaler Erguss	–	Nicht bekannt
	akutes Winkelverschlussglaukom	–	Nicht bekannt
	Sehstörungen	–	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	Bradykardie	Gelegentlich	–
	Tachykardie	Selten	–
	Arrhythmien	–	Sehr selten
	<i>Torsade de pointes</i> (potentiell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	–	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie ²	Gelegentlich	Sehr selten
	orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich	–
	Husten	Gelegentlich	–
	interstitielle Lungenerkrankung ⁴	Sehr selten	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	Gelegentlich	–
	Diarrhoe	Gelegentlich	–
	Dyspepsie	Gelegentlich	–
	Flatulenz	Gelegentlich	–
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Magenbeschwerden	Selten	–
	Dysgeusie	Selten	–
	Mundtrockenheit	Selten	Selten
	Übelkeit	–	Selten
	Verstopfung	–	Selten
	Pankreatitis	–	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung ³	Selten	Sehr selten
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	–	Nicht bekannt
	Hepatitis	–	Nicht bekannt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Telmisartan	Indapamid
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	makulopapulöser Ausschlag	–	Häufig
	Überempfindlichkeitsreaktionen	–	Häufig
	Pruritus	Gelegentlich	–
	Hyperhidrose	Gelegentlich	–
	Ausschlag	Gelegentlich	–
	Purpura	–	Gelegentlich
	Ekzem	Selten	–
	Erythem	Selten	–
	Arzneimittlexanthem	Selten	–
	toxisches Exanthem	Selten	–
	Angioödem (auch mit tödlichem Ausgang für Telmisartan)	Selten	Sehr selten
	Urtikaria	Selten	Sehr selten
	toxische epidermale Nekrolyse	–	Sehr selten
	Stevens-Johnson Syndrom	–	Sehr selten
Lichtempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	–	Nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen (z. B. Ischialgie)	Gelegentlich	–
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Myalgie	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Arthralgie	Selten	–
	Schmerzen in den Extremitäten	Selten	–
	Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)	Selten	–
	Muskelschwäche	–	Nicht bekannt
	Rhabdomyolyse	–	Nicht bekannt
Möglichkeit einer Exazerbation eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematoses	–	Nicht bekannt	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens	Gelegentlich	–
	Niereninsuffizienz	–	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektiler Dysfunktion	–	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen	Gelegentlich	–
	Asthenie (Schwäche)	Gelegentlich	–
	grippeähnliche Erkrankung	Selten	–
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich	–
	Abfall des Hämoglobinwertes	Selten	–
	erhöhte Harnsäure im Blut,	Selten	Nicht bekannt
	erhöhte Leberenzymwerte	Selten	Nicht bekannt
	erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Selten	–
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	–	Nicht bekannt
	Anstieg des Blutzuckerspiegels (siehe Abschnitt 4.4)	–	Nicht bekannt

1, 2, 3, 4 Für weitere Beschreibungen siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter 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 Wirkmechanismus in Zusammenhang stehen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Hypotonie

Diese Nebenwirkung wurde häufig bei Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck berichtet, die zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität zusätzlich zur Standardtherapie mit Telmisartan behandelt wurden.

Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung

Erfahrungen nach Markteinführung zeigen, dass die meisten Fälle mit Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

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.

Intestinales Angioödem

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödem 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 angefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arznei-

mittel 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 begrenzte Erfahrungen vor.

Symptome

Im Zusammenhang mit Telmisartan

Die markantesten Symptome einer Telmisartan-Überdosierung waren Hypotonie und Tachykardie; Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen wurden auch berichtet.

Im Zusammenhang mit Indapamid

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27-fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), Kombinationen, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika, ATC-Code: C09DA07

Wirkmechanismus

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. 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 am AT₁-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT₁-Rezeptor. Die 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 Plasminogenin noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykininvermittelten Nebenwirkungen zu erwarten

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

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiazididuretika verwandt. Der Wirkmechanismus

besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus. Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend

Im Zusammenhang mit Telmisartan und Indapamid

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Telmisartan und Indapamid in Kombination wurden bei Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Telmisartan und Indapamid in Bezug auf die Blutdrucksenkung deutlich wirksamer ist als eine Monotherapie mit Telmisartan oder Indapamid. Insgesamt haben die Ergebnisse der klinischen Studien gezeigt, dass die kombinierte Behandlung mit Telmisartan und Indapamid das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einer Monotherapie oder zu anderen Klassen von blutdrucksenkenden Mitteln nicht erhöht.

Im Zusammenhang mit Telmisartan

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

Bei klinischen Studien war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten,

die mit ACE-Hemmern behandelt wurden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

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-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten 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).

Im Zusammenhang mit Indapamid

In klinischen Studien der Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und des arteriellen Widerstands in Zusammenhang. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiazididuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen.

Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin),
- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Der Anteil des freigesetzten Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird zwar die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig erhöht, doch bleibt die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge davon unbeeinflusst. Der maximale Plasmaspiegel nach Einmalgabe wird ca. 12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Durch wiederholte Verabreichung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen begrenzen. Es bestehen intra-individuelle Schwankungen.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α_1 -Glykoprotein. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) beträgt etwa 500 l.

Indapamid wird zu 79 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel bei 18 Stunden). Der Steady-State wird nach 7 Tagen erreicht. Auch bei wiederholter Verabreichung kommt es nicht zur Kumulation.

Biotransformation

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

Die Elimination von Indapamid erfolgt hauptsächlich renal (70 % der verabreichten Dosis) sowie fäkal (22 %) in Form von pharmakologisch inaktiven Metaboliten.

Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1 500 ml/min) ist die Plasma-Gesamtklearance (Cl_{tot}) (etwa 1 000 ml/min) hoch.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von zwei Telmisartan-Dosierungen wurde bei Patienten mit Bluthochdruck ($n = 57$) im Alter von 6 bis < 18 Jahren, die Telmisartan 1 mg/kg oder 2 mg/kg über einen vierwöchigen Behandlungszeitraum eingenommen hatten, als sekundärer Endpunkt untersucht. Pharmakokinetische Endpunkte waren die Bestimmung des Steady State von Telmisartan bei Kindern und Jugendlichen sowie die Ermittlung altersabhängiger Unterschiede. Obwohl die Studie zu klein war, um eine aussagekräftige Bewertung der Pharmakokinetik bei Kindern unter 12 Jahren vorzunehmen, waren die Ergebnisse in der Regel konsistent mit denen bei Erwachsenen und bestätigen die Nichtlinearität von Telmisartan, insbesondere der C_{max} .

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit

bei nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden renale tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten Nebenwirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.

In beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von ACE-Hemmern und anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften.

Die höchsten *p. o.* verabreichten Dosen (40- bis 8 000fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z. B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation. Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität und Teratogenität.

Die Fertilität war weder bei männlichen noch weiblichen Ratten eingeschränkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Meglumin
Natriumhydroxid
Povidon (K30)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172) (*nur 40 mg/1,5 mg*)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 Hypromellose (Typ 2208)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Carbomer

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 60, 90 oder 100 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in einer Faltschachtel verpackt.

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Alu), Kalenderpackung: 14, 28, 56, 84 oder 98 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in einer Faltschachtel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d. d., Novo mesto
 Šmarješka cesta 6
 8501 Novo mesto
 Slowenien

Mitvertreiber:

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
 Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
 40789 Monheim am Rhein
 Telefon: 02173/8955-4949
 Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Telmilinda APONTIS 40 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 7014686.00.00

Telmilinda APONTIS 80 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 7014687.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 01. Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

