ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalmeber 80 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 99,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Durchmesser ungefähr 12 mm.

Zalmeber sind runde Zweischichttabletten mit weißer und gelber Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination Zalmeber (80 mg Telmisartan/25 mg Hydrochlorothiazid [HCTZ]) wird angewendet bei Erwachsenen, deren Blutdruck mit Zalmeber 80 mg/12,5 mg (80 mg Telmisartan/12,5 mg HCTZ) nicht ausreichend kontrolliert ist, oder Erwachsenen, die zuvor mit den Einzelbestandteilen Telmisartan und HCTZ stabil eingestellt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die fixe Dosiskombination 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.

Zalmeber 80 mg/25 mg kann 1 × täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit Zalmeber 80 mg/12,5 mg (80 mg Telmisartan/12,5 mg HCTZ) nicht ausreichend kontrolliert ist, oder Patienten, die zuvor mit den Einzelbestandteilen Telmisartan und HCTZ stabil eingestellt wurden.

Zalmeber ist auch in den Dosiskombinationen 40 mg/12,5 mg und 80 mg/12,5 mg erhältlich

Ältere Patienten
Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig.

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 Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Zalmeber mit Vorsicht eingenommen werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte die 1 x tägliche Gabe von 40 mg nicht überschreiten.. Die fixe Dosiskombination 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).

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

Art der Anwendung

Zalmeber Tabletten sind für die 1 × tägliche orale Anwendung vorgesehen und sollten mit Flüssigkeit im Ganzen geschluckt werden. Zalmeber kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw./vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Zalmeber sollte aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften der Tabletten in den ungeöffneten Blisterpackungen aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten erst kurz vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Sulfonamid-Derivate (da HCTZ 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/HCTZ 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-Rezeptor-Blockern-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen - es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor- Blockern 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/HCTZ 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/HCTZ 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/HCTZ bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation
Telmisartan/HCTZ 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/HCTZ bei Patienten mit einer kurz zurückliegenden Nierentransplantation vor. Die Erfahrungen mit Telmisartan/HCTZ 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, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände, insbesondere Volumen- und/oder Natriummangel, sind vor der Anwendung von Telmisartan/HCTZ 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/HCTZ nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
Wie bei anderen Vasodilatatoren 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 im Arzneimittel enthaltenen Dosis von 12,5 mg berichtet. Bei einigen Patienten kann es unter Thiazid-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen
Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte in regelmäßigen Abständen die Bestimmung der 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 im Arzneimittel zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine klinisch relevante Hyperkaliämie wurde mit Telmisartan/HCTZ 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/HCTZ 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-Rezeptor-Blockern 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 HerzerkrankungWie 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 HCTZ 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 erythematodes wurden bei Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich HCTZ, 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 sEngwinkelglaukom
Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom. 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.

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 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 Zalmeber 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.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Zalmeber kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

Bestandteile:

Lactose
Jede Tablette enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zalmeber nicht einnehmen.

Natrium
Zalmeber 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-Rezeptor-Blockern (einschließlich Telmisartan/HCTZ) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium und Telmisartan/HCTZ 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 Hydrochlorothiazids 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.

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

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, 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-Rezeptor-Blockern 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).

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 HCTZ in Verbindung gebracht.

Cholestyramin und Colestipolharze
Die Resorption von HCTZ ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

Nichtsteroidale Antirheumatika
NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Thiazid-Diuretika und die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern 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-Blockern und Cyclooxigenase-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 AUC0-24 und Cmax von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Amine mit sympathomimetischer Wirkung (z. B. Noradrenalin)
Die Wirkung von Aminen mit sympathomimetischer Wirkung kann abgeschwächt werden.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)
Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien kann durch HCTZ verstärkt werden.

Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)
Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da HCTZ 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 Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

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

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

Amantadin
Thiazide können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

Zytotoxische Wirkstoffe (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)
Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich Telmisartan verstärken können: Baclofen, Amifostin. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva weiter verschlechtert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern während des ersten Trimesters der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan/HCTZ 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-Blockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern-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-Blockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von HCTZ in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien vor. HCTZ 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/HCTZ während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/HCTZ 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/HCTZ während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Falls Telmisartan/HCTZ 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 HCTZ wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

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

Zalmeber kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Bei der Einnahme einer antihypertensiven Therapie wie z. B. Telmisartan/HCTZ kann gelegentlich Schwindelgefühll, 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 (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Fixen Kombination
Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen unter Telmisartan/HCTZ war vergleichbar mit der unter Telmisartan-Monotherapie in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1 471 Patienten, von denen 835 Patienten Telmisartan plus HCTZ und 636 Patienten Telmisartan-Monotherapie erhielten. 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 HCTZ 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/HCTZ auftreten.
Nebenwirkungen, die bereits bei einem der Einzelbestandteile berichtet worden sind, können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Zalmeber auftreten, selbst wenn sie nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit geordnet gemäß folgender Definition: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

MedDRA-Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**		
		Zalmeber	**Telmisartan[a]**	**Hydrochlorothiazid**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs		selten[2]	
	Bronchitis	selten		
	Pharyngitis	selten		
	Sinusitis	selten		
	Infektionen der oberen Atemwege		gelegentlich	
	Harnwegs-infektionen		gelegentlich	
	Zystitis		gelegentlich	

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Zalmeber	Telmisartan[a]	Hydrochlorothiazid
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Basalzell-karzinom und Plattenepithel-karzinom)			nicht bekannt[2]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		gelegentlich	
	Eosinophilie		selten	
	Thrombozyto-penie		selten	selten
	Thrombo-zytopenische Purpura			selten
	Aplastische Anämie			nicht bekannt
	Hämolytische Anämie			sehr selten
	Knochenmarks-erkrankung			sehr selten
	Leukopenie			sehr selten
	Agranulozytose			sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen		selten	
	Überempfindlich-keit		selten	sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Hypokaliämie	gelegentlich		sehr häufig
	Hyperurikämie	selten		häufig
	Hyponatriämie	selten	selten	häufig
	Hyperkaliämie		gelegentlich	
	Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)		selten	
	Hypomagnesiämie			häufig
	Hyperkalzämie			selten
	Hypo-chlorämische Alkalose			sehr selten
	Verminderter Appetit			häufig
	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		selten
	Synkope	gelegentlich	gelegentlich	
	Parästhesien	gelegentlich		selten
	Somnolenz		selten	
	Kopfschmerzen			selten

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Zalmeber	Telmisartan[a]	Hydrochlorothiazid
Augenerkrankungen	Sehstörungen	selten	selten	selten
	Verschwommenes Sehen	selten		
	Akutes Engwinkel-glaukom			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 Lungen-erkrankung		sehr selten[1,2]	
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)			sehr selten
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	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		
	Abdominale Beschwerden		selten	selten
	Übelkeit			häufig
	Pankreatitis			sehr selten
Leber- und Gallen-erkrankungen	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	

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Zalmeber	**Telmisartan[a]**	**Hydrochlorothiazid**
	Erythem	selten	selten	
	Pruritus	selten	gelegentlich	
	Hautausschlag	selten	gelegentlich	häufig
	Hyperhidrose	selten	gelegentlich	
	Urtikaria	selten	selten	häufig
	Ekzem		selten	
	Arzneimittel-exanthem		selten	
	Toxisches Exanthem		selten	
	Lupus-ähnliches Syndrom			sehr selten
	Photosensibilität			selten
	Toxische epidermale Nekrolyse			sehr selten
	Erythema multiforme			nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Rücken-schmerzen	gelegentlich	gelegentlich	
	Muskelkrämpfe (Krämpfe in den Beinen)	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt
	Myalgie	gelegentlich	gelegentlich	
	Arthralgie	selten	selten	
	Schmerzen in den Extremitäten (Beinschmerzen)	selten	selten	
	Sehnen-schmerzen (Tendonitisähnliche Symptome)		selten	
	Systemischer Lupus erythematodes	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
	Pyrexie			nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhte Harnsäure im Blut	gelegentlich	selten	

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Zalmeber	Telmisartan[a]	Hydrochlorothiazid
	Erhöhter Kreatininwert im Blut	selten	gelegentlich	
	Erhöhte Kreatin-phosphokinase 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 unbekannten Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenerkrankung
Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden nach Markteinführung in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Telmisartan berichtet. Ein ursächlicher 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 Abschnitt 4.4 und 5.1).

Intestinales Angioödem
Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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 HCTZ führt möglicherweise zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten.

Behandlung
Telmisartan 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-Blockern (ARB) und Diuretika, ATC-Code: C09DA07

Zalmeber ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern, Telmisartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jede einzelne Komponente allein. Die 1 × tägliche Gabe von Zalmeber 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 Plasmarenin noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan hemmt nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das Enzym, das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Eine Dosis von 80 mg Telmisartan, die gesunden Probanden gegeben wurde, hemmt fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

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 HCTZ 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 HCTZ 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).

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie (Nachweis der Wirksamkeit an n = 687) mit Patienten, die nicht auf die Kombination 80 mg/12,5 mg ansprachen, wurde eine zunehmende blutdrucksenkende Wirkung der Kombination 80 mg/25 mg von 2,7/1,6 mm Hg (systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck) gegenüber der Dauerbehandlung mit der Kombination 80 mg/12,5 mg gezeigt (Differenz der angepassten durchschnittlichen Veränderungen vom jeweiligen Ausgangswert). In einer Follow-up-Studie mit der Kombination 80 mg/25 mg zeigte sich eine weitere Senkung des Blutdrucks (mit der sich eine Blutdrucksenkung von insgesamt 11,5/9,9 mm Hg [systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck] ergab).

Die gepoolte Analyse zweier ähnlicher, 8-wöchiger, doppelblinder, placebo-kontrollierter Studien im Vergleich mit Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (Nachweis der Wirksamkeit an n = 2.121 Patienten) ergab eine deutlich größere blutdrucksenkende Wirkung von 2,2/1,2 mm Hg (systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck - jeweils die Differenz der angepassten durchschnittlichen Veränderungen vom jeweiligen Ausgangswert) bei der Kombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.
Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion. Bei klinischen Prüfungen war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren behandelt wurden.

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 Endpunkts 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 Angioödeme 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.

In der PRoFESS-Studie (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) wurde bei Patienten ≥ 50 Jahre, die vor kurzem einen Schlaganfall erlitten hatten, eine erhöhte Inzidenz an Sepsisfällen unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo bemerkt: 0,70 % gegenüber 0,49 % [RR 1,43 (95 %-Konfidenzintervall 1,00-2,06)]. Die Inzidenz an tödlichen Sepsisfällen war bei Patienten unter Telmisartan (0,33 %) im Vergleich zu Placebo (0,16 %) erhöht [RR 2,07 (95 %-Konfidenzintervall 1,14-3,76)]. Die beobachtete erhöhte Inzidenzrate an Sepsisfällen unter Telmisartan könnte entweder ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen.

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-Blockern 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-Rezeptor-Blockern übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern 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-Blockern 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 HCTZ das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität verringert.

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

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 (≥ 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Verteilung
Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α1-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 ± 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-markierten Telmisartan stellte das Glucuronid etwa 11 % der im Plasma gemessenen Radioaktivität dar. Cytochrom P450-Isoenzyme sind am Telmisartan-Stoffwechsel nicht beteiligt.
Hydrochlorothiazid wird vom Menschen nicht metabolisiert.

EliminationTelmisartan: 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 Eliminationshalbwertzeit 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 Eliminationshalbwertzeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10-15 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität
Telmisartan: 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 (Cmax und AUC) kommt. Telmisartan akkumuliert nicht signifikant im Plasma bei wiederholter Verabreichung.
Hydrochlorothiazid zeigt eine lineare Pharmakokinetik.

Pharmakokinetik bei besonderen 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 HCTZ 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 Eliminationshalbwertzeit ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht verändert. Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die Eliminationsrate von HCTZ herabgesetzt. In einer Studie an Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 90 ml/min war die Eliminationshalbwertzeit von HCTZ erhöht. Bei funktionell anephrischen Patienten beträgt die Eliminationshalbwertzeit etwa 34 Stunden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Toxikologische Ergebnisse, die auch aus präklinischen Studien mit Angiotensin-Converting-Enzyme- Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern 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 HCTZ erbrachten in einigen Versuchsmodellen keine eindeutigen Hinweise auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Povidon K25 (E1201)
Crospovidon (E1202)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E572)
Meglumin
Natriumhydroxid (E524)
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
HypromelloseCarboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Telmisartan Hydrochlorothiazid Tabletten sind in Aluminium / Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen: Blisterpackung mit 7, 10, 14, 28, 28 × 1, 30, 30 × 1, 50, 56, 84, 90, 90 × 1, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratorios Liconsa S.A.
C/ Dulcinea S/N,
28805 Alcalá de Henares,
Madrid,
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

88253.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.12.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.05.2019

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten Pharmnet Bund https://www.pharmnet-bund.de/ verfügbar.