FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

YLPIO
80 mg/2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 2,5 mg Indapamid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbliche runde bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, Durchmesser 9 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

YLPIO ist als Ersatztherapie zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten indiziert, die bereits mit Telmisartan und Indapamid in derselben Dosierung wie in der Kombination behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von YLPIO beträgt eine Tablette einmal täglich.

Es sollte bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck bereits durch eine Kombination von Arzneimitteln, die jeweils getrennt Telmisartan und Indapamid enthalten, kontrolliert wird. Die Dosis sollte der bisherigen Behandlung entsprechen.

Besondere Behandlungsgruppen
Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder bei Hämodialysepatienten ist YLPIO kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Indapamid

entfaltet seine volle Wirkung jedoch nur, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig beeinträchtigt ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist YLPIO kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Plasmakreatinin muss jedoch in Bezug auf Alter, Gewicht und Geschlecht korrigiert werden. Ältere Patienten können mit YLPIO behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig beeinträchtigt ist.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von YLPIO bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen. Sie sollten vor, während oder nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Leberinsuffizienz und hepatische Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- schwere Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4),
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen,

YLPIO ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Intestinales Angioödem
Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen,

Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Telmisartan/Indapamid abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Renovaskuläre Hypertonie
Bei Patienten mit beidseitiger 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.

Nierenfunktion und Diuretika
Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel <25 mg/l bzw. <220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend zu korrigieren. 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 Serumkreatinins kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation
Bei der Verabreichung von Telmisartan an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Telmisartan/Indapamid bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhalten haben.

Primärer Aldosteronismus
Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, die ihre Wirkung über die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems entfalten. Daher wird die Anwendung von Telmisartan/Indapamid nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
Wie bei anderen Vasodilatatoren 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 der Behandlung mit Telmisartan/Indapamid eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung
Da Telmisartan/Indapamid überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, darf Telmisartan/Indapamid nicht bei Patienten mit Cholestase, obstruktiver Gallenfunktionsstörung oder schwerer eingeschränkter Leberfunktion angewandt werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten kann eine eingeschränkte hepatische Clearance für Telmisartan erwartet werden.

Hepatische Enzephalopathie
Bei eingeschränkter Leberfunktion können Thiazid-Diuretika eine hepatische Enzephalopathie verursachen. In diesem Fall muss die Verabreichung von Telmisartan/Indapamid sofort abgebrochen werden.

Doppelte 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 sowie 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 eine duale Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter engmaschiger Kontrolle von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht gleichzeitig angewendet werden.

Andere Erkrankungen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) abhängen – beispielsweise bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder einer zugrunde liegenden Nierenerkrankung, einschließlich einer Nierenarterienstenose – wurde die Behandlung mit RAAS-beeinflussenden Arzneimitteln wie Telmisartan mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Wasser-Elektrolyt-Haushalt
Intravaskuläre Hypovolämie
Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis von Telmisartan/Indapamid, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. auf Grund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Verabreichung von Telmisartan/Indapamid auszugleichen. Volumen- und/oder Natriummangel sind vor Verabreichung von Telmisartan/Indapamid auszugleichen.

Natriumspiegel im Plasma
Der Natriumplasmaspiegel ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. 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.

Kaliumspiegel im Plasma
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 Verabreichung 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-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR

einschließlich selektive COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin 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.

Hypokaliämie
Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit eng verwandten Arzneistoffen dar. Das Auftreten einer Hypokaliämie (< 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren und/oder unterernährten und/oder Patienten, die mit mehreren Arzneimitteln behandelt werden, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden, da ein Risiko für Arrhythmien besteht. Bei diesen Patienten erhöht eine Hypokaliämie auch die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen.
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. Wird eine Hypokaliämie festgestellt, muss diese korrigiert werden.

Kalziumspiegel im Plasma
Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Kalziumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch durch einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüse ist die Therapie abzubrechen.

Blutzucker
Bei Diabetikern ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels wichtig, insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie.

Harnsäure im Plasma
Bei Patienten mit Hyperurikämie kann die Neigung zu Gichtanfällen erhöht sein.

Lichtempfindlichkeit
Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung von Telmisartan/Indapamid für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Aderhauterguss, akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
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.

Ethnische Unterschiede
Wie bei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern beobachtet, sind Telmisartan und andere Angiotensin-II-Rezeptorblocker 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.

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

Dopingtests
Die Anwendung des Arzneimittels Indapamid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digoxin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mittlere Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Anpassung oder Beendigung der Behandlung mit Telmisartan/Indapamid ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um ihn innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten.

Wie andere Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann auch Telmisartan eine Hyperkaliämie auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Dieses Risiko kann ansteigen, wenn Telmisartan zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die ebenfalls zu einer Hyperkaliämie führen können, wie kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin 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 insbesondere bei einer gleichzeitigen Anwendung von kaliumsparenden Diuretika und kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von beispielsweise ACE-Hemmern oder nichtsteroidalen Antirheumatika weist ein geringeres Risiko auf, sofern die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung streng beachtet werden.

<u>Kombinationen, die nicht empfohlen werden</u>
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 Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurden während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Indapamid wurde eine Erhöhung des Lithiumspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin) berichtet. Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern verringern.
Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens.

Die Kombination von NSAR (systemischer Weg) einschließlich COX-2-selektiver Inhibitoren oder hochdosierter Salicylsäure ($\geq$ 3 g/Tag) und Indapamid kann zu einer möglichen Verringerung der antihypertensiven Wirkung von Indapamid führen. Bei dehydrierten Patienten besteht das Risiko eines akuten Nierenversagens (verminderte glomeruläre Filtration). Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung sind erforderlich.

Die Kombination mit Telmisartan/Indapamid 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 2,5-fachen Erhöhung der AUC_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. 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.

Medikamente, die Torsades de pointes auslösen
- Antiarrhythmika der Klasse Ia (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- bestimmte Antipsychotika:
  - Phenothiazine (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),
  - Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),

- Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol),
- andere Substanzen z.B Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin IV, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin IV.

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere *Torsades de Pointes* (Hypokaliämie ist ein Risikofaktor).
Vor der Einführung dieser Kombination mit Telmisartan/Indapamid ist eine Überwachung auf Hypokaliämie und eine eventuelle Korrektur erforderlich. Eine klinische Überwachung sowie die Überwachung der Plasmaelektrolyte und des EKG sind erforderlich.
Es wird die Verwendung von Substanzen empfohlen, die nicht den Nachteil haben, *Torsades de Pointes,* bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie, zu verursachen.

ACE-Hemmer
Wenn die Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei vorbestehendem Natriummangel eingeleitet wird (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose), besteht das Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens.
Wenn bei *Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat ist es notwendig:
- entweder das Diuretikum 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit dem ACE-Hemmer abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden,
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und allmählichzu erhöhen.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz wird empfohlen, mit einer sehr niedrigen Dosis des ACE-Hemmers zu beginnen, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig angewendeten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.
In allen Fällen ist eine Überwachung der Nierenfunktion (Plasmakreatinin) während der ersten Wochen der Behandlung mit einem ACE-Hemmer erforderlich.

Andere Verbindungen, die Hypokaliämie verursachen: Amphotericin B (IV), Gluco- und Mineralo-Corticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien
Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additiver Effekt).
Überwachung des Kaliumspiegels im Plasma und gegebenenfalls Korrektur. Dies ist insbesondere unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Herzgykosiden zu beachten Es sind nicht-stimulierende Laxantien anzuwenden

Baclofen
Es wurde eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung beobachtet.
Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung ist erforderlich.

Digitalis-Präparate
Es besteht das Risiko einer Hypokaliämie, die für die toxischen Wirkungen von Digitalis prädisponiert.
Eine Überwachung des Kaliumspiegels im Plasma und des EKG wird empfohlen, und die Behandlung sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Allopurinol
Eine gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann die Überempfindlichkeitsreaktionen von Allopurinol erhöhen.

<u>In Betracht zu ziehende Kombinationen</u>
Andere Antihypertonika
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 die 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).

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass die folgenden Arzneimittel die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva, einschließlich Telmisartan, verstärken können: Baclofen und Amifostin. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva weiter verschlechtert werden.

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren)
Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) oder Hyperkaliämien kommen. Der Kaliumspiegel im Plasma und das EKG sollten überwacht und die Behandlung gegebenenfalls angepasst werden

Metformin
Aufgrund der Möglichkeit eines funktionellen Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit Diuretika, insbesondere mit Schleifendiuretika, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Metformin-induzierte Laktatazidose. Metformin darf nicht angewendet werden, wenn der Plasmakreatininwert bei Männern 15 mg/l (135 µmol/l) und bei Frauen 12 mg/l (110 µmol/l) übersteigt.

Jodhaltige Kontrastmittel
Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen. Dies gilt insbesondere bei der Verwendung hoher Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.
Vor der Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels ist eine Rehydratation erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika
Es kann zu einer blutdrucksenkenden Wirkung und einem erhöhten Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additiver Effekt) kommen.

Kalzium (Salze)
Es besteht das Risiko einer Hyperkalzämie aufgrund einer verminderten Ausscheidung von Kalzium im Urin.

Cyclosporin, Tacrolimus
Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Serum ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikosteroide, Tetracosactid (systemische Anwendung)
Verringerte blutdrucksenkende Wirkung (Wasser-/Natriumretention durch Kortikosteroide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Anwendung von YLPIO während des ersten Schwangerschafts-Trimesters wird nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester kontraindiziert.

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

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-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 deszweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst. (Siehe Abschnitt 5.3.)
Im Falle einer Exposition mit Angiotensin- II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester 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).

Diuretika sollten bei schwangeren Frauen in der Regel vermieden werden und dürfen niemals zur Behandlung physiologischer Ödeme in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Diuretika können zu einer fetoplazentaren Ischämie und einer Wachstumsverzögerung führen.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Trimenons einer Schwangerschaft kann bei der Mutter sowohl das Plasma-Volumen als auch den uteroplazentären Blutfluss reduzieren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise von Indapamid auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezogen auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vermieden werden.

<u>Stillzeit</u>
Eine Behandlung mit YLPIO während der Stillzeit wird nicht empfohlen.
Wenn eine Behandlung notwendig ist und es keine alternative Behandlungsmöglichkeit mit einem besseren Sicherheitsprofil gibt, sollte das Stillen beendet 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. Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, welche während des Stillens mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht wurden. Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten und Hypokaliämie können auftreten.
Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität
In präklinischen Studien mit Telmisartan und Indapamid wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.
Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Wirkung von Indapamid auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zu erwarten.

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

Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel oder Müdigkeit gelegentlich bei einer Behandlung mit Antihypertensiva wie Telmisartan auftreten kann.

Indapamid hat keinen Einfluss auf die Aufmerksamkeit und das Reaktionsvermögen. In Einzelfällen können jedoch unterschiedliche Reaktionen im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva. Daher können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Telmisartan
Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind u.a. anaphylaktische Reaktion und Angioödem, die selten auftreten (≥ 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 klinischen 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.

Indapamid
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.
In klinischen Studien wurde eine Hypokaliämie (Plasmaspiegel < 3,4 mmol/l) bei 25 % und < 3,2 mmol/l bei 10 % der Patienten nach 4 bis 6 Behandlungswochen) beobachtet. Nach 12-wöchiger Behandlung betrug der durchschnittliche Rückgang des Kaliumspiegels 0,41 mmol/l.
Die meisten Nebenwirkungen, sowohl klinischer als auch laborchemischer Art, sind dosisabhängig.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Die unerwünschten Reaktionen wurden nach Häufigkeit unter folgenden Überschriften zusammengefasst: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100 bis <1/10)**	**Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Sehr selten (< 1/10.000)**	**Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis, Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang[1]		
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		Anämie	Eosinophilie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie	Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)	Hyperkalziämie	Kaliummangel mit Hypokaliämie, besonders schwerwiegend in bestimmten Hochrisikopopulationen (siehe Abschnitt 4.4), Hyponatriämie
Psychiatrische Störungen		Schlaflosigkeit, Depression	Angstzustände		
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope, Schwindelgefühl	Somnolenz Ermüdung, Kopfschmerzen, Parästhesien		
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung		Myopie, verschwommenes Sehen, Choroidaler Erguss
Störungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			

Herzerkrankungen		Bradykardie	Tachykardie	Arrhythmie	Torsade de pointes (möglicherweise tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen		Hypotonie[2], orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe, Husten		Interstitielle Lungenerkrankung[3]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz,, Erbrechen	Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Dysgeusie, Übelkeit, Verstopfung	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung [4]		Bei Leberinsuffizienz besteht die Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Encephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut bei allergisch bzw. asthmatisch prädisponierten Patienten, makulopapulöser Hautausschlag	Pruritus, Hyperhidrose, Ausschlag, Purpura	Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs), Ekzem, Erythem, Urtikaria, Arzneimittelexanthem, toxisches Exanthem (Überempfindlichkeitsreaktion)	Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom	Mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes, Lichtempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen (z. B. Ischialgie), Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)		

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akuten Nierenversagens			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen, Asthenie (Schwäche)	Grippeähnliche Erkrankungen		
Untersuchungen		Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Abfall des Hämoglobinwertes, erhöhte Harnsäure im Plasma, erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut		Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), erhöhter Blutzuckerspiegel

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[1] *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 Mechanismus in Zusammenhang stehen.

[2] *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.

[3] *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.

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

Intestinales Angioödem
Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern 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

Für Telmisartan liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen vor.

Symptome
Die markantesten Symptome einer Telmisartan-Überdosierung waren Hypotonie und Tachykardie. Darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindel, eine Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen berichtet.
Bis zu einer Dosis von 40 mg kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen. Symptome einer Überdosierung sind Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen), Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schwäche, Schläfrigkeit, Verwirrtheitszuständen sowie zu Polyurie oder Oligourie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Behandlung
Telmisartan kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.
Die Behandlung einer Überdosierung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Die Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert und gegebenenfalls ausgeglichen werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und ihm sollte rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe**:** Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARBs) und Diuretika, ATC-Code: C09DA07

Das Arzneimittel YLPIO enthält eine Kombination aus zwei blutdrucksenkenden Wirkstoffen: dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Telmisartan und dem thiazidähnlichen Diuretikum Indapamid.

Telmisartan

Wirkmechanismus
Telmisartan ist ein oral wirksamer, spezifischer Antagonist des Angiotensin-II-Rezeptors (Typ AT1). 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. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT2 und anderen weniger charakterisierten AT-Rezeptoren. Die funktionelle Rolle dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung einer möglichen Überstimulation durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht werden. Der Aldosteronspiegel im Plasma wird 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.
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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Behandlung der essentiellen Hypertonie mit Telmisartan
Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan setzt nach der Initialgabe allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.
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 Verabreichung ein. In placebo-kontrollierten klinischen Studien wird dies durch Trough-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Verabreichung von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt.
Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.
Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive 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).
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 ACE-Inhibitoren behandelt wurden.

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 %). Das Hazard-Ratio von Telmisartan gegenüber Ramipril lag bei 1,01 (97,5 %-KI 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 %-KI 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 %-KI 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 %-KI 0,76-1,00; p = 0,048)). Es lag keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils bei der kardiovaskulären Mortalität vor (Hazard-Ratio 1,03; 95 %-KI 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 Hyperkaliämie, 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 Wirkmechanismus 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-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).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Indapamid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Indapamid

Wirkmechanismus
Indapamid ist ein Sulfonamid-Derivat mit einem Indolring und pharmakologisch mit Thiaziddiuretika 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 geringem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid setzt bei Dosierungen ein, bei denen die harntreibende Wirkung nur schwach ausgeprägt ist. Die blutdrucksenkende Wirkung hielt auch bei Bluthochdruck-Patienten ohne funktionsfähige Nieren an.
Wie bei anderen Diuretika umfasst der vaskuläre Wirkmechanismus von Indapamid:
- eine Verringerung der Kontraktilität der vaskulären glatten Muskulatur durch eine Modifikation des transmembranen Ionenaustauschs (im Wesentlichen Kalzium);
- Vasodilatation durch Stimulation der Synthese von Prostaglandin PGE2 und dem Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer Prostacyclin PGI2.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.
Thiazide und verwandte Diuretika zeigen ab einer bestimmten Dosis eine plateauartige therapeutische Wirkung, während die Nebenwirkungen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung unwirksam ist, sollte die Dosis nicht erhöht werden.
Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Bluthochdruck gezeigt, dass Indapamid kurz-, mittel- und langfristig:

- den Fettstoffwechsel (Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin) nicht beeinträchtigt;
- den Kohlenhydratstoffwechsel nicht beeinträchtigt, auch nicht bei diabetischen Patienten mit Bluthochdruck.

Telmisartan/Indapamid-Kombination

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Mehrere Studien haben eine sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Telmisartan/Indapamid nachgewiesen.
Diese Studien zeigten, dass eine 8- bis 12-wöchige Kombinationsbehandlung zu einer stärkeren Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und zu weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen führte als Monokomponententherapien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %. Bei gleichzeitiger Einnahme von Telmisartan mit Nahrung verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC0-∞) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) bzw. 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.
Die Bioverfügbarkeit von Indapamid ist hoch (93 %). Nach oraler Verabreichung von 2,5 mg Indapamid werden maximale Plasmaspiegel nach 1-2 Stunden erreicht.

Verteilung
Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α1-Glykoprotein. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) beträgt etwa 500 l.
Die Bindung von Indapamid an Plasmaproteine beträgt mehr als 75 %.
Im Vergleich zur Verabreichung einer Einzeldosis erhöht die wiederholte Verabreichung von Indapamid die Steady-State-Plasmakonzentrationen. Die Steady-State-Plasmakonzentration bleibt stabil und es kommt zu keiner Akkumulation.

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

Elimination
Telmisartan ist durch eine biexponenzielle 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.
Nach oraler (und intravenöser) Verabreichung wird Telmisartan nahezu ausschließlich mit dem Stuhl ausgeschieden, überwiegend in unveränderter Form. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als ein 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Clearance (Cl_{tot}) (etwa 1.000 ml/min) hoch.
60–80 % des aufgenommenen Indapamids werden über die Nieren ausgeschieden, hauptsächlich in Form von Metaboliten. Die renale Clearance beträgt weniger als 10 % der gesamten systemischen Clearance. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Indapamid beträgt 14–24 Stunden (im Mittel 18 Stunden).

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

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 erwachsener Patienten und bestätigen die Nicht-Linearität von Telmisartan, insbesondere der C_{max}.

Geschlecht
Es wurden geschlechtsspezifische Unterschiede der Konzentration von Telmisartan beobachtet: Im Vergleich zu Männern ist C_{max} bei Frauen circa dreimal und AUC circa zweimal höher.

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

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

Leberfunktionsstörung
Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien mit normotensiven Tieren wurden bei Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, unter Telmisartan eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin) sowie erhöhte Serumkaliumwerte beobachtet. Bei Hunden wurden renale tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE- Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.
Bei 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-Rezeptorblockern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.
Es gab keinen eindeutigen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Bei toxischen Dosen von Telmisartan wurde jedoch eine Wirkung 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.

Hohe Dosen von Indapamid, die oral an verschiedene Tierarten verabreicht wurden (40- bis 8.000-mal höher als die therapeutische Dosis), haben eine Verstärkung der diuretischen Wirkung von Indapamid gezeigt. Die Hauptsymptome einer Intoxikation in akuten Toxizitätsstudien, bei denen Indapamid intravenös oder intraperitoneal verabreicht wurde, standen im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Indapamid, d. h. Bradypnoe und periphere Vasodilatation.

Tests von Indapamid auf Mutagenität und Karzinogenität brachten negative Ergebnisse.
Studien zur Reproduktionstoxizität von Indapamid haben keine Embryotoxizität und Teratogenität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid
Povidon K25
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC – Al-Blisterpackungen, Karton.
Packungsgröße: 30, 60, 90, 100, 120 oder 180 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

YLPIO sollte in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten erst kurz vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 PRAHA 4
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

7016248.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.04.2026

10. STAND DER INFORMATION

06.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig