

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg Tabletten  
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 174,15 mg Sorbitol.

#### Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 348,3 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

#### Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg Tabletten

Gebrochen weiß bis gelbliche, längliche, bikonvexe Tablette, geprägte „41“ auf einer Seite, 12 mm lang und 6 mm breit.

#### Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg Tabletten

Gebrochen weiß bis gelbliche, längliche, bikonvexe Tablette, geprägte „81“ auf einer Seite, 16,5 mm lang und 8,3 mm breit.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

#### Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg Tabletten

Die fixe Dosiskombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva (40 mg Telmisartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid) ist bei Erwachsenen indiziert, deren Blutdruck mit Telmisartan allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

#### Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg Tabletten

Die fixe Dosiskombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva (80 mg Telmisartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid) ist bei Erwachsenen indiziert, deren Blutdruck mit Telmisartan allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Erwachsene*

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

- Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 Tabletten:  
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg kann einmal täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit Telmisartan 40 mg allein nicht ausreichend kontrolliert ist.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 Tabletten:  
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg kann einmal täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit Telmisartan 80 mg allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Ältere Patienten*

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva Tabletten sind für die einmal tägliche orale Anwendung vorgesehen und sollten mit Flüssigkeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Sulfonamidderivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamidderivat ist)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Cholestase und obstruktive Gallenfunktionsstörung
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Nierenschäden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie

- Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva und Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, sollte Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 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/Hydrochlorothiazid Zentiva 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/Hydrochlorothiazid 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/Hydrochlorothiazid Zentiva 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/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer kurz zurückliegenden Nierentransplantation vor. Die Erfahrungen mit Telmisartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sind begrenzt, daher wird eine regelmäßige Kontrolle der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäureserumspiegel empfohlen. Eine mit Thiaziddiuretika einhergehende Azotämie kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auftreten.

##### Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hoch dosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, von Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor der Anwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva auszugleichen.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems 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/Hydrochlorothiazid Zentiva nicht empfohlen.

#### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

#### Metabolische und endokrine Wirkungen

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

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel wurde mit der diuretischen Thiazid-Therapie in Zusammenhang gebracht; jedoch wurden nur geringe oder keine Wirkungen bei der in Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva enthaltenen Dosis von 12,5 mg berichtet. Bei einigen Patienten kann es unter Thiazid-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen oder es kann 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, Astenie, 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 durch Diuretika bedingte Hypokaliämie verringern. Ein größeres Risiko einer Hypokaliämie besteht bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten unter forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter einer begleitenden Behandlung mit Kortikosteroiden oder adrenocorticotropem Hormon (ACTH) (siehe Abschnitt 4.5).

#### - Hyperkaliämie

Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus der Angiotensin-II-Rezeptoren (AT<sub>1</sub>) durch die Telmisartan-Komponente in Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine klinisch relevante Hyperkaliämie wurde mit Telmisartan/Hydrochlorothiazid 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/Hydrochlorothiazid Zentiva zusammen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose

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

- Hyperkalzämie

Thiazide können die Ausscheidung von Kalzium mit dem Urin verringern und zu einer zeitweise auftretenden leichten Erhöhung des Serumkalzioms 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-Rezeptorantagonisten bewirkt Telmisartan anscheinend eine geringere Blutdrucksenkung bei farbigen Patienten als bei nicht farbigen, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Reninstatus in der farbigen hypertensiven Bevölkerung.

### Andere

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

### Allgemeines

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

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

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

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

#### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), Akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transients Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom resultiert. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

#### Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 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.

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Sonstige Bestandteile

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg Tabletten: Dieses Arzneimittel enthält 174,15 mg Sorbitol pro Tablette.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg Tabletten: Dieses Arzneimittel enthält 348,3 mg Sorbitol pro Tablette.

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

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

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

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

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

### Lithium

Ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-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-Rezeptorantagonisten (einschließlich Telmisartan/Hydrochlorothiazid) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium und Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination sich als notwendig erweist, wird die sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels während der gleichzeitigen Gabe empfohlen.

Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Benzylpenicillin-Natrium, Salicylsäure und Salicylate)

Wenn diese Wirkstoffe zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Telmisartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasmakaliumspiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serumkalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen oder eine Hyperkaliämie auslösen können (z. B. ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzpräparate, Cyclosporin oder andere Arzneimittel wie Natriumheparin)

Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Telmisartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasmakaliumspiegel empfohlen. Wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, kann die gleichzeitige Anwendung der vorher genannten Arzneimittel zu einem Anstieg des Serumkaliums führen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und EKGs wird empfohlen, wenn Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva zusammen mit Arzneimitteln angewandt wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika), und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika). Hypokaliämie ist dabei ein prädisponierender Faktor für Torsade 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. Bepriidil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös)

Digitalisglykoside

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

Digoxin

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

Andere antihypertensive Substanzen

Telmisartan kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

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

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

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

Metformin

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

### Cholestyramin und Colestipolharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

### Nicht steroidale Antirheumatika

NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nicht selektive NSAR) können die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Thiaziddiuretika und die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten 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-Rezeptorantagonisten und Cyclooxygenase hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher – insbesondere bei älteren Patienten – mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5-fachen Erhöhung der  $AUC_{0-24}$  und  $C_{max}$  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 Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

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

### Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)

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

### Kalziumsalze

Thiaziddiuretika können durch eine verminderte Ausscheidung die Serumkalziumspiegel erhöhen. Falls Kalziumpräparate oder kalziumsparende Arzneimittel (z. B. Vitamin-D-Therapie) verschrieben werden müssen, sollten die Serumkalziumspiegel überwacht und sollte die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

### Betablocker und Diazoxid

Die hyperglykämische Wirkung von Betablockern 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 ihren 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

#### *Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)*

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

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

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

### Stillzeit

#### *Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)*

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

### Fertilität

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

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Bei der Einnahme von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva kann gelegentlich Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen unter Telmisartan/Hydrochlorothiazid war vergleichbar mit der unter Telmisartan-Monotherapie in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1.471 Patienten, von denen 835 Patienten Telmisartan plus Hydrochlorothiazid und 636 Patienten die 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 Hydrochlorothiazid als unter Placebo auftraten, nach Systemorganklassen zusammengefasst. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen nach Gabe der Einzelwirkstoffe auftreten, jedoch nicht in den klinischen Prüfungen gesehen wurden, können auch während der Behandlung mit Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva auftreten.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	selten	Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes <sup>1</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Hypokaliämie
	selten	Hyperurikämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Angstzustände
	selten	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schwindelgefühl
	gelegentlich	Synkope, Parästhesien

	selten	Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Augenerkrankungen	selten	Sehstörungen, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	gelegentlich	Tachykardie, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	gelegentlich	Dyspnoe
	selten	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Diarrhö, Mundtrockenheit, Blähungen
	selten	abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen, Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	abnorme Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion <sup>2</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten	Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs), Erythem, Pruritus, Hautausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie
	selten	Arthralgie, Krämpfe in den Beinen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich	Brustschmerzen
	selten	grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen
Untersuchungen	gelegentlich	erhöhte Harnsäure im Blut
	selten	erhöhter Kreatininwert im Blut, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte Leberenzymwerte

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

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

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

Nebenwirkungen, die bereits bei einem der Einzelkomponenten berichtet worden sind, können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Telmisartan/Hydrochlorothiazid auftreten, selbst wenn sie nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden.

#### Telmisartan

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

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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich	Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen einschließlich Zystitis
	selten	Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs <sup>3</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gelegentlich	Anämie
	selten	Eosinophilie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Hyperkaliämie
	selten	Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)
Herzerkrankungen	gelegentlich	Bradykardie
Erkrankungen des Nervensystems	selten	Somnolenz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Husten
	sehr selten	interstitielle Lungenerkrankung <sup>3</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	selten	Magenbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten	Ekzem, Arzneimittelexanthem, toxisches Exanthem (Überempfindlichkeitsreaktion)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	selten	Arthrose, Sehnenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Einschränkung der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich	Asthenie
Untersuchungen	selten	Abfall des Hämoglobinwerts

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

#### Hydrochlorothiazid

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

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Monotherapie mit Hydrochlorothiazid berichtet:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	nicht bekannt	Speicheldrüsenentzündung
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura)
	nicht bekannt	aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkserkrankung,

		Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose,
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	nicht bekannt	inadäquate Einstellung eines Diabetes mellitus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hypomagnesiämie
	selten	Hyperkalzämie
	sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
	nicht bekannt	Anorexie, verminderter Appetit, Elektrolytverschiebungen, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypovolämie
Psychiatrische Erkrankungen	nicht bekannt	Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	selten	Kopfschmerzen
	nicht bekannt	Benommenheit
Augenerkrankungen	nicht bekannt	Gelbsehen, akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	nekrotisierende Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit
	nicht bekannt	Pankreatitis, Magenbeschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen	nicht bekannt	hepatozellulärer Ikterus, cholestatischer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	nicht bekannt	Lupus-ähnliches Syndrom, Photosensibilität, kutane Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	nicht bekannt	Schwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	nicht bekannt	interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Glukosurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	nicht bekannt	Pyrexie
Untersuchungen	nicht bekannt	erhöhte Triglyzeride

### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

#### Abnorme Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Sepsis

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

### Interstitielle Lungenerkrankung

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

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

### Symptome

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

### Behandlung

Telmisartan kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Gabe von Aktivkohle kann bei der Behandlung der Überdosierung nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika,  
ATC-Code: C09DA07.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, 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 einmal tägliche Gabe von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Blutdrucksenkung über den therapeutischen Dosisbereich.

#### Wirkmechanismus

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptorantagonist des Subtyps 1 (AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist). Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt keine partiell agonistische Aktivität am AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Telmisartan bindet selektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT<sub>2</sub>- und anderer, weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasmaaldosteronspiegel 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 durch 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 des Hydrochlorothiazids verringert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität, erhöht die Aldosteronsekretion und infolgedessen den Kalium- und Bikarbonatverlust im Urin und senkt das Serumkalium. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann die gleichzeitige Gabe von Telmisartan dem Kaliumverlust entgegenwirken, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach 2 Stunden ein, der maximale Effekt wird nach etwa 4 Stunden erreicht und die Wirkung hält etwa 6 bis 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 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 Einnahme ein. Dies wird durch Messungen zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung und unmittelbar vor der nächsten Dosis bestätigt (Trough-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan in placebokontrollierten 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).

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Kardiovaskuläre Prävention*

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verglich die Effekte von Telmisartan, Ramipril sowie der Kombination aus Telmisartan und Ramipril hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei 25.620 Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter mit einer Vorgeschichte von koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, TIA, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Typ-II-Diabetes mellitus mit nachgewiesenen Endorganschäden (z. B. Retinopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, Makro- oder Mikroalbuminurie), die eine Population mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen.

Die Patienten wurden zu jeweils einer der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert und über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren beobachtet: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), Ramipril 10 mg (n = 8.576) bzw. die Kombinationstherapie aus Telmisartan 80 mg plus Ramipril 10 mg (n = 8.502).

Telmisartan war vergleichbar zu Ramipril hinsichtlich der Reduktion des kombinierten primären Endpunktes kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz. Die Inzidenz des primären Endpunktes war in allen Behandlungsarmen ähnlich: Telmisartan (16,7 %) und Ramipril (16,5 %). Die Hazard-Ratio von Telmisartan gegenüber Ramipril lag bei 1,01 (97,5 %-Konfidenzintervall 0,93–1,10; p [Nichtunterlegenheit] = 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 (Nichtunterlegenheit) = 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  $\geq 50$  Jahre, die vor Kurzem einen Schlaganfall erlitten hatten, eine erhöhte Inzidenz an Sepsisfällen unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo bemerkt; 0,70 % gegenüber 0,49 % (RR 1,43 [95 %-Konfidenzintervall 1,00–2,06]). Die Inzidenz an tödlichen Sepsisfällen war bei Patienten unter Telmisartan (0,33 %) im Vergleich zu Placebo (0,16 %) erhöht (RR 2,07 [95 %-Konfidenzintervall 1,14–3,76]). Die beobachtete erhöhte Inzidenzrate an Sepsisfällen unter Telmisartan könnte entweder ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekanntem Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-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. 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-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).

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

### Resorption

Telmisartan: Nach oraler Anwendung werden die maximalen Telmisartan-Konzentrationen nach 0,5 bis 1,5 Stunden 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 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von etwa 6 % bei der 40-mg-Tablette und etwa 19 % bei einer Dosis von 160 mg. Drei Stunden nach Einnahme sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde. Diese geringe Abnahme der AUC lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Bei wiederholter Gabe von Telmisartan kommt es zu keiner signifikanten Kumulation im Plasma.

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

### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures Alpha-1-Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Telmisartan beträgt etwa 500 Liter, was auf eine zusätzliche Bindung im Gewebe hinweist.

Hydrochlorothiazid ist im Plasma zu 68 % an Protein gebunden mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 0,83 bis 1,14 l/kg.

### Biotransformation

Telmisartan wird über eine Konjugation zu einem pharmakologisch inaktiven Acylglucuronid metabolisiert. Das Glucuronid der Muttersubstanz ist der einzige Metabolit, der beim Menschen identifiziert wurde. Nach einer einzelnen Dosis von <sup>14</sup>C-markiertem Telmisartan stellte das Glucuronid etwa 11 % der im Plasma gemessenen Radioaktivität dar. Cytochrom-P450-Isoenzyme sind am Telmisartan-Stoffwechsel nicht beteiligt.

Hydrochlorothiazid wird vom Menschen nicht metabolisiert.

### Ausscheidung

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

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

### Linearität/Nicht-Linearität

Telmisartan: Die Pharmakokinetik von Telmisartan ist bei oraler Gabe von Dosen zwischen 20 und 160 mg nicht linear, wobei es mit steigenden Dosen zu einem überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$  und AUC) kommt.  
Hydrochlorothiazid zeigt eine lineare Pharmakokinetik.

#### Ältere Patienten

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

#### Geschlecht

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Ausscheidung trägt nicht zur Telmisartan-Clearance bei. Ausgehend von der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min, Mittelwert ca. 50 ml/min) ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Telmisartan lässt sich nicht mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen. Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die Eliminationsrate von Hydrochlorothiazid herabgesetzt. In einer Studie an Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 90 ml/min war die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid erhöht. Bei funktionell anephrischen Patienten beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 34 Stunden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)  
Natriumhydroxid  
Povidon (K 25)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (OPA/Al/PVC/Al) in einer Faltschachtel.  
Packungsgrößen: 28, 56, 98 oder 100 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

**Zentiva Pharma GmbH**  
65927 Frankfurt am Main  
Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*  
Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

Mitvertrieb  
Winthrop Arzneimittel GmbH  
65927 Frankfurt am Main

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 40 mg/12,5 mg Tabletten: 87880.00.00

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Zentiva 80 mg/12,5 mg Tabletten: 87881.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2021

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).