Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/12,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 49,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 40 mg/12,5 mg Tabletten:

Tablette.

Durchmesser ungefähr 9, 25 mm.

Runde Zweischichttabletten von weißer und gelber Farbe.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/12,5 mg Tabletten:

Tablette.

Durchmesser ungefähr 10,5 mm.

Runde Zweischichttabletten von weißer und rosa Farbe.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/25 mg Tabletten:

Tablette.

Durchmesser ungefähr 12 mm.

Runde Zweischichttabletten von weißer und gelber Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 40 mg/12,5 mg Tabletten:

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/12,5 mg Tabletten:

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/25 mg Tablette:

Die fixe Dosiskombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo (80 mg Telmisartan/25 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 Chemo 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 Chemo 40 mg/12,5 mg kann 1 x täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit 40 mg Telmisartan als Monotherapie allein nicht ausreichend kontrolliert ist.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/12,5 mg kann 1 x täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit 80 mg Telmisartan als Monotherapie allein nicht ausreichend kontrolliert ist.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/25 mg kann 1 x täglich bei Patienten gegeben werden, deren Blutdruck mit Micardis 80 mg Telmisartan als Monotherapie allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung die 1 x tägliche Gabe von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 40 mg/12,5 mg nicht überschreiten.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 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 Chemo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo Tabletten sind für die 1 x tägliche orale Anwendung vorgesehen und sollten mit Flüssigkeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung/vor der Anwendung des Arzneimittels
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo sollte aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften der Tabletten in den ungeöffneten Blisterpackungen aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten erst kurz vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamid-Derivaten (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist)
- Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Cholestase und obstruktive Gallenfunktionsstörung
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Nierenschäden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie

Die gleichzeitige Anwendung von telmisartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft
Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen - es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

Intravaskuläre Hypovolämie
Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor der Anwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 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 Chemo nicht empfohlen.
Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
Wie bei anderen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.
Metabolische und endokrine Wirkungen
Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucose-Toleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern kann unter einer Behandlung mit Insulin oder Antidiabetika sowie mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann sich unter der Behandlung mit Thiaziden manifestieren.
Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel wurde mit der diuretischen Thiazid-Therapie in Zusammenhang gebracht; jedoch wurden nur geringe oder keine Wirkungen bei der in Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo enthaltenen Dosis von 12,5 mg berichtet. Bei einigen Patienten kann es unter Thiazid-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.
Elektrolytstörungen
Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte in regelmäßigen Abständen die Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen.
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Flüssigkeits- oder Elektrolytstörungen verursachen (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose). Warnende Anzeichen von Flüssigkeits- oder Elektrolytstörung sind Mundtrockenheit, Durst, Asthenie, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8).
Hypokaliämie
Obwohl es bei der Einnahme von Thiaziddiuretika zu Hypokaliämie kommen kann, kann die gleichzeitige Behandlung mit Telmisartan die Diuretika bedingte Hypokaliämie verringern. Ein größeres Risiko einer Hypokaliämie besteht bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten unter forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter einer begleitenden Behandlung mit Kortikosteroiden oder adrenocorticotropem Hormon (ACTH) (siehe Abschnitt 4.5).
Hyperkaliämie
Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus der Angiotensin-II-Rezeptoren (AT_1) durch die Telmisartan-Komponente in Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine klinisch relevante Hyperkaliämie wurde mit Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 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 Chemo zusammen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).
Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose
Es gibt keine Hinweise dafür, dass Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 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 Serumkalziums führen, auch wenn keine anderen Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyroidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung einer Funktionsprüfung der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.
Hypomagnesiämie
Thiazide erhöhen nachweislich die Magnesiumausscheidung im Urin, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
Lactose-Monohydrat
Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- Intoleranz und/oder der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Ethnische Unterschiede

Wie alle übrigen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bewirkt Telmisartan anscheinend eine geringere Blutdrucksenkung bei farbigen Patienten als bei nichtfarbigen, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der farbigen hypertensiven Bevölkerung.

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.

Akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in akuter transienter 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Lithium

Ein reversibler Anstieg der Serumlithium-Konzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. In seltenen Fällen wurde dies auch mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (einschließlich Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium und Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination sich als notwendig erweist, wird die sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Gabe empfohlen.

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

Wenn diese Wirkstoffe zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Telmisartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasmakaliumspiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung 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 Chemo zusammen mit Arzneimitteln angewandt wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika) und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika). Hypokaliämie ist dabei ein prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes.

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)

- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin, Vincamin intravenös)

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

Andere antihypertensive Substanzen
Telmisartan kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)
Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Nichtsteroidale Antirheumatika
NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Thiazid-Diuretika und die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxigenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher – insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.
In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der 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 Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)
Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)
Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

Kalziumsalze
Thiaziddiuretika können durch eine verminderte Ausscheidung die Serumkalziumspiegel erhöhen. Falls Kalziumpräparate verschrieben werden müssen, sollten die Serumkalziumspiegel überwacht und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

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

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

Amantadin
Thiazide können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

Zytotoxische Wirkstoffe (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)
Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.
Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich Telmisartan verstärken können: Baclofen, Amifostin. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva weiter verschlechtert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).
Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
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 angewendet werden.
Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

Stillzeit

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.
Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die Muttermilch abgegeben. Thiazide in hohen Dosierungen, die eine intensive Diurese hervorrufen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Falls Telmisartan / Hydrochlorothiazid Chemo während der Stillzeit angewendet wird, sollten die Dosen so niedrig wie möglich gehalten werden.

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

Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen und Maschinen ist zu berücksichtigen, dass bei einer antihypertensiven Therapie wie z. B. mit Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo gelegentlich Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Fixe Kombination

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen unter Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo war vergleichbar mit der unter Telmisartan-Monotherapie in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1.471 Patienten, von denen 835 Patienten Telmisartan plus Hydrochlorothiazid und 636 Patienten Telmisartan-Monotherapie erhielten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war nicht dosisbezogen und korrelierte nicht mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit der Patienten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien und häufiger ($p \leq 0,05$) unter Telmisartan plus Hydrochlorothiazid als unter Placebo auftraten, nach System-Organ-Klassen zusammengefasst. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen nach Gabe der Einzelwirkstoffe auftreten, jedoch nicht in den klinischen Prüfungen gesehen wurden, können auch während der Behandlung mit

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo auftreten.
Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit geordnet gemäß folgender Definition:
sehr häufig (≥ 1/10);
häufig (≥ 1/100, < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100);
selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000);
sehr selten (< 1/10.000),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Selten:	Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes[1]
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 Gastrointestinaltraktes	
Gelegentlich:	Diarrhoe, Mundtrockenheit, Blähungen
Selten:	abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen, Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten:	abnorme Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion[2]
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

[1] Basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung.
[2] Für weitere Beschreibungen siehe Abschnitt 4.8.c.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits bei einem der Einzelbestandteile berichtet worden sind, können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 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 Placebo-kontrollierten 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 ≥ 50 Jahre mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gesammelt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich:	Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen einschließlich Zystitis
Selten:	Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs[3]

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[3]

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 Hämoglobinwertes

[3] 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 nicht bekannter Häufigkeit wurden unter Monotherapie mit Hydrochlorothiazid berichtet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt:	Speicheldrüsenentzündung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt:	aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkserkrankung, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:	anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt:	inadäquate Einstellung eines Diabetes mellitus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Anorexie, verminderter Appetit, Elektrolytverschiebungen,Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypovolämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Nicht bekannt:	Benommenheit
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Gelbsehen, akutes Engwinkelglaukom
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt:	nekrotisierende Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
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
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 unbekannten Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenerkrankung

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

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 über as nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 wur-

den 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: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika,
ATC-Code: C09DA07

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Telmisartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jede einzelne Komponente allein. Die 1 x tägliche Gabe von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Blutdrucksenkung über den therapeutischen Dosisbereich.

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 (AT_1)- Antagonist. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT_1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt keine partiell agonistische Aktivität am AT_1-Rezeptor. Telmisartan bindet selektiv an den AT_1-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT_2- und anderer, weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma- Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasmarenin noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan hemmt nicht das Angiotensin-Converting- Enzym (Kininase II), das Enzym, das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

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

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrecht erhalten. Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Einnahme ein. Dies wird durch Messungen zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung und unmittelbar vor der nächsten Dosis bestätigt (Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80% nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan in Placebo-kontrollierten klinischen Studien).

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/25 mg Tabletten:

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

Die gepoolte Analyse zweier ähnlicher, 8-wöchiger, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Studien im Vergleich mit Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (Nachweis der Wirksamkeit an n = 2.121 Patienten) ergab eine deutlich größere blutdrucksenkende Wirkung von 2,2/1,2 mm Hg (systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck - jeweils die Differenz der angepassten durchschnittlichen Veränderungen vom jeweiligen Ausgangswert) bei der Kombination Telmisartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen

allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.
Bei klinischen Prüfungen war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren behandelt wurden.
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).
In der PRoFESS Studie (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) wurde bei Patienten ≥ 50 Jahre die vor kurzem einen Schlaganfall erlitten hatten, eine erhöhte Inzidenz an Sepsisfällen unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo bemerkt; 0,70% gegenüber 0,49% [RR 1,43 (95%-Konfidenzintervall 1,00-2,06)]. Die Inzidenz an tödlichen Sepsisfällen war bei Patienten unter Telmisartan (0,33%) im Vergleich zu Placebo (0,16%) erhöht [RR 2,07 (95%-Konfidenzintervall 1,14-3,76)]. Die beobachtete erhöhte Inzidenzrate an Sepsisfällen unter Telmisartan könnte entweder ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Wirkungsmechanismus in Zusammenhang stehen.
Die Wirkungen von Telmisartan hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität sind derzeit nicht bekannt.
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 Plasma-Renin-Aktivität, erhöht die Aldosteronsekretion und infolgedessen den Kalium- und Bikarbonatverlust im Urin und senkt das Serumkalium. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann die gleichzeitige Gabe von Telmisartan dem Kaliumverlust entgegenwirken, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach 2 Stunden ein, der maximale Effekt wird nach etwa 4 Stunden erreicht und die Wirkung hält etwa 6-12 Stunden an.
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.

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- 1,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan 40 mg und 160 mg lag bei 42% bzw. 58%. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Bioverfügbarkeit von Telmisartan mit einer Abnahme der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) von etwa 6% bei der 40 mg-Tablette und etwa 19% bei einer Dosis von 160 mg. Drei Stunden nach Einnahme sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde. Diese geringe Abnahme der AUC lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Die Pharmakokinetik von Telmisartan ist bei oraler Gabe von Dosen zwischen 20 und 160 mg nichtlinear, wobei es mit steigenden Dosen zu einem überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentrationen (C_{max} und

AUC) kommt. Bei wiederholter Gabe von Telmisartan kommt es zu keiner signifikanten Kumulation im Plasma.
Hydrochlorothiazid: Nach oraler Gabe von Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo werden maximale Hydrochlorothiazid- Konzentrationen etwa 1,0-3,0 Stunden nach der Einnahme erreicht. Ausgehend von der kumulativen renalen Ausscheidung von Hydrochlorothiazid lag die absolute Bioverfügbarkeit bei etwa 60%.

Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5%), vor allem an Albumin und an saures α_1- Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Telmisartan beträgt etwa 500 Liter, was auf eine zusätzliche Bindung im Gewebe hinweist.
Hydrochlorothiazid ist im Plasma zu 68% an Protein gebunden mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 0,83–1,14 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 ^{14}C-markierten Telmisartan stellte das Glucuronid etwa 11% der im Plasma gemessenen Radioaktivität dar. Cytochrom P450-Isoenzyme sind am Telmisartan-Stoffwechsel nicht beteiligt.
Hydrochlorothiazid wird vom Menschen nicht metabolisiert.

Ausscheidung

Telmisartan: Nach intravenöser oder oraler Gabe von ^{14}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 Eliminationshalbwertzeit betrug > 20 Stunden.
Hydrochlorothiazid: wird fast vollständig als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Etwa 60% der oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt etwa 250–300 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10-15 Stunden.

Besondere Patientengruppen

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- 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 Eliminationshalbwertzeit von Hydrochlorothiazid erhöht. Bei funktionell anephrischen Patienten beträgt die Eliminationshalbwertzeit etwa 34 Stunden.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 40 mg/12,5 mg Tabletten:

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/12,5 mg Tabletten:

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/25 mg Tabletten:

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 Hydrochlorothiazidan normotonen Ratten und Hunden führten in Dosen, die eine der humantherapeutischen Breite entsprechende Exposition darstellten, zu keinen Befunden, die nicht bereits mit der Gabe der einzelnen Wirkstoffe allein gefunden worden waren. Die beobachteten toxikologischen Befunde scheinen keine Bedeutung für die therapeutische Anwendung beim Menschen zu haben.

Toxikologische Ergebnisse, die auch aus präklinischen Studien mit Angiotensin-Converting-Enzyme- Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hinreichend bekannt sind, waren: eine Abnahme der Erythrozyten-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin), erhöhte Plasma-Renin-Aktivität, Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen und Schädigung der Magenschleimhaut. Die Magenläsionen konnten durch orale Kochsalzzufuhr und Gruppenhaltung der Tiere vermieden/verbessert werden. Bei Hunden wurden renaltubuläre 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 Potentials der Kombination von Telmisartan/Hydrochlorothiazid siehe Abschnitt 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 40 mg/12,5 mg Tablette:
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/25 mg Tablette:
Mannitol (E421)
Povidon (K25) (E1201)
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearat (E572)
Meglumin
Natriumhydroxid
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose) (E464),
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Eisenoxid gelb (E 172)
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo 80 mg/12,5 mg Tabletten:
Mannitol (E421)
Povidon (K25) (E1201)
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearat (E572)
Meglumin
Natriumhydroxid
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose) (E464)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung (verschlossen) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Chemo Tabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.
Packungsgrößen: Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 56, 84, 90, 90x1, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Chemo Ibérica S.A.
Gran Vía Carlos III, 98 7th floor

08028 – Barcelona
Spanien

8. Zulassungsnummer

135434

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Februar 2014

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.