

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telmisartan/Amlodipin Krka 40 mg/5 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin Krka 40 mg/10 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin Krka 80 mg/5 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin Krka 80 mg/10 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Telmisartan/Amlodipin Krka 40 mg/5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Telmisartan/Amlodipin Krka 40 mg/10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Telmisartan/Amlodipin Krka 80 mg/5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Telmisartan/Amlodipin Krka 80 mg/10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

40 mg/5 mg: Hellbraun-gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit möglichen helleren oder dunkleren Punkten, auf einer Seite mit N1 gekennzeichnet. Dimensionen: Durchmesser etwa 9 mm.

40 mg/10 mg: Hellorange, runde, bikonvexe Tablette mit möglichen helleren oder dunkleren Punkten, auf einer Seite mit N2 gekennzeichnet. Dimensionen: Durchmesser ca. 9 mm.

80 mg/5 mg: Hellorange, ovale, bikonvexe Tabletten mit möglichen helleren oder dunkleren Punkten, auf einer Seite mit N3 gekennzeichnet. Dimensionen: Länge ca. 17 mm.

80 mg/10 mg: Hellbraun-gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit möglichen helleren oder dunkleren Punkten, auf einer Seite mit N4 gekennzeichnet. Dimensionen: Länge ca. 17 mm

### 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Telmisartan/Amlodipin Krka ist indiziert als Substitutionstherapie zur Behandlung von essentieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Telmisartan und Amlodipin als Einzeltabletten, in der gleichen Dosisstärke wie im Kombinationspräparat, ausreichend eingestellt ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Telmisartan/Amlodipin Krka ist eine Tablette einmal täglich.

Die Fixdosiskombination ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

Vor der Umstellung auf Telmisartan/Amlodipin Krka müssen die Patienten auf stabile Dosen der einzelnen Wirkstoffe, die zur gleichen Zeit eingenommen werden, eingestellt werden. Die Dosis von Telmisartan/Amlodipin Krka hat den Dosen der einzelnen Wirkstoffe der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung zu entsprechen.

Die maximale Tagesdosis von Amlodipin beträgt 10 mg und die maximale Tagesdosis von Telmisartan beträgt 80 mg.

### *Spezielle Patientengruppen*

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, aber eine Dosissteigerung muss mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Vorsicht ist geboten, da Amlodipin und Telmisartan nicht dialysierbar sind.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Telmisartan/Amlodipin Krka ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine Dosisempfehlungen bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor, daher muss Telmisartan/Amlodipin Krka mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan darf bei diesen Patienten 40 mg einmal täglich nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

Telmisartan/Amlodipin Krka kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen Telmisartan/Amlodipin Krka mit Flüssigkeit einzunehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Krka mit 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

#### Intestinales Angioödem

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

#### Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch muss 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, darf Telmisartan/Amlodipin Krka 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.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert, und die AUC-Werte sind höher. Dosisempfehlungen bestehen nicht. Telmisartan/Amlodipin Krka muss daher bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

#### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei einer einzelnen funktionsfähigen Niere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Telmisartan/Amlodipin Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin und Telmisartan sind nicht dialysierbar.

### Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan/Amlodipin zu beheben. Ein Volumen- und/oder Natriummangel ist vor Anwendung von Telmisartan/Amlodipin 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, darf dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

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

### Primärer Aldosteronismus

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

### Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, müssen bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

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

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten.

Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers muss daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

### Hyperkaliämie

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

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

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden.

Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

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

Bei diesen Patienten muss eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

### Ethnische Unterschiede

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, bewirken Telmisartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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 blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin in einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Bei älteren Patienten hat eine Dosissteigerung nur mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Natrium

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

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

##### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

###### 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.

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

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

##### *Nicht empfohlene Kombinationen*

###### Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

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

###### Lithium

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

*Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind*

###### Nichtsteroidalen Antirheumatika

NSAR (i.e. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern.

Bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Substanzen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches meistens reversibel ist. Die Kombination muss daher – insbesondere bei älteren Patienten – mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten müssen ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, und eine Überprüfung der Nierenfunktion zu Beginn der Kombinationsbehandlung und danach in regelmäßigen Abständen ist in Betracht zu ziehen.

### Ramipril

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.

### Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

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

*Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten*

### Andere Antihypertonika

Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch 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 verminderten Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) verbunden ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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 verschlimmert werden.

### Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

*Einfluss anderer Arzneimittel auf Amlodipin*

### CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Hypotonie führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

### CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]).

### Grapefruit oder Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

### Dantrolen (Infusion)

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

### *Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel*

#### Andere Antihypertensiva

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung.

### Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amlodipin besteht ein Risiko für erhöhte Blutspiegel von Tacrolimus. Der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch bisher nicht vollständig geklärt. Um eine durch Tacrolimus bedingte Toxizität zu vermeiden, ist bei der Anwendung von Amlodipin bei mit Tacrolimus behandelten Patienten eine entsprechende Überwachung der Blutspiegel von Tacrolimus und bei Bedarf eine Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich.

### Inhibitoren von mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit mTOR-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung der Belastung mit mTOR-Inhibitoren führen.

### Ciclosporin

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, muss in Erwägung gezogen werden, den Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls Dosisreduktionen vorzunehmen.

### Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Krka wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Telmisartan/Amlodipin Krka ist auf Grund des Bestandteils Telmisartan im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Telmisartan

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, muss ein ähnliches Risiko dieser Substanzklasse angenommen werden.

Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, muss 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 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 werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels

empfohlen. Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, müssen engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin in der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht erwiesen.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Telmisartan/Amlodipin Krka wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neugeborenes oder ein Frühgeborenes gestillt wird.

Es sind keine Informationen über die Anwendung von Telmisartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit verfügbar.

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

## Fertilität

### *Telmisartan*

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

### *Amlodipin*

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten sind im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich negative Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Telmisartan/Amlodipin Krka kann geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Beim Lenken von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass bei einer antihypertensiven Therapie wie Telmisartan/Amlodipin Krka gelegentlich Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit auftreten kann. Falls Patienten, die Amlodipin einnehmen, an Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Telmisartan*

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind u.a. anaphylaktische Reaktionen und Angioödem, die selten auftreten ( $\geq 1/10.000$  bis  $<1/1.000$ ), sowie akutes Nierenversagen.

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

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus Berichten nach der Markteinführung und aus kontrollierten klinischen Studien mit Patienten, die mit Telmisartan wegen Bluthochdruck behandelt wurden, zusammengefasst. Diese Auflistung berücksichtigt zusätzlich aus 3 klinischen Langzeitstudien schwerwiegende Nebenwirkungen und Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch

fürten. In diesen Studien zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität mit Telmisartan wurden 21.642 Patienten bis zu 6 Jahre behandelt.

### *Amlodipin*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Flush, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Amlodipin	Telmisartan
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis, Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis	-	gelegentlich
	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang <sup>1</sup>	-	selten
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Anämie	-	gelegentlich
	Eosinophilie	-	selten
	Thrombozytopenie	sehr selten	selten
	Leukozytopenie	sehr selten	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität	-	selten
	Allergische Reaktionen	sehr selten	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hyperkaliämie	-	gelegentlich
	Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)	-	selten
	Hyperglykämie	sehr selten	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depression, Schlaflosigkeit	gelegentlich	gelegentlich
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	gelegentlich	-

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Amlodipin	Telmisartan
	Angst	-	selten
	Verwirrung	selten	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Somnolenz	häufig	selten
	Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)	häufig	-
	Tremor, Geschmacksstörungen, Hypästhesien, Parästhesien	gelegentlich	-
	Synkope	gelegentlich	gelegentlich
	Hypertonie, periphere Neuropathie	sehr selten	-
	Extrapyramidale Störungen	nicht bekannt	-
<b>Augen-erkrankungen</b>	Sehstörungen (inklusive Doppeltsehen)	häufig	selten
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Tinnitus	gelegentlich	-
	Vertigo	-	gelegentlich
<b>Herz-erkrankungen</b>	Palpitationen	häufig	-
	Bradykardie	gelegentlich	gelegentlich
	Tachykardie	-	selten
	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardien und Vorhofflimmern)	gelegentlich	-
	Myokardinfarkt	sehr selten	-
<b>Gefäß-erkrankungen</b>	Flush	häufig	
	Hypotonie	gelegentlich	gelegentlich <sup>2</sup>
	Orthostatische Hypotonie	-	gelegentlich
	Vaskulitis	sehr selten	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe	häufig	gelegentlich
	Rhinitis	gelegentlich	-
	Husten	gelegentlich	gelegentlich

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Amlodipin	Telmisartan
	Interstitielle Lungenerkrankung	-	sehr selten <sup>3</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation), Übelkeit	häufig	-
	Abdominale Schmerzen, Dyspepsien	häufig	gelegentlich
	Diarrhoe, Blähungen	-	gelegentlich
	Erbrechen	gelegentlich	gelegentlich
	Mundtrockenheit	gelegentlich	selten
	Magenbeschwerden, Dysgeusie	-	selten
	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	sehr selten	-
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hepatitis	sehr selten	
	Abnorme Leberfunktion/Störung der Leberfunktion	-	selten <sup>4</sup>
	Ikterus	sehr selten	-
	Anstieg hepatischer Enzyme	sehr selten*	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Urtikaria	gelegentlich	selten
	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Exanthem	gelegentlich	-
	Pruritis, Ausschlag	gelegentlich	gelegentlich
	vermehrtes Schwitzen	gelegentlich	gelegentlich
	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität	sehr selten	-
	Ekzem, Erythem, Hautausschlag, Arzneimittelexanthem, toxisches Exanthem	-	selten
	Angioödem	sehr selten	selten
	Toxische epidermale Nekrolyse	nicht bekannt	
<b>Skelett-</b>	Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe	häufig	-

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Amlodipin	Telmisartan
<b>muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>	Myalgie	gelegentlich	gelegentlich
	Rückenschmerzen	gelegentlich	gelegentlich
	Arthralgie	gelegentlich	selten
	Muskelspasmen	-	gelegentlich
	Schmerzen in den Extremitäten, Sehnenschmerzen (Tendinitis - ähnliche Symptome)	-	selten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akuten Nierenversagens	-	gelegentlich
	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	gelegentlich	-
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Impotenz, Gynäkomastie	gelegentlich	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ödeme	sehr häufig	-
	Müdigkeit	häufig	-
	Asthenie	häufig	gelegentlich
	Brustschmerzen	gelegentlich	gelegentlich
	allgemeines Unwohlsein, Schmerzen	gelegentlich	-
	Grippeähnliche Erkrankung	-	selten
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	gelegentlich	-
	Erhöhter Kreatininwert im Blut	-	gelegentlich
	Abfall des Hämoglobinwertes, erhöhte Harnsäure im Blut, erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	-	selten

1, 2, 3, 4: Für weitere Beschreibungen siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

\*meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Sepsis

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

### Hypotonie

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

### Abnorme Leberfunktion/Leberfunktionsstörung

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

### Interstitielle Lungenerkrankung

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

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

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

### Symptome

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

Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und prolongierte systemische Hypotonie, bis zum und inklusive Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und

Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

### Behandlung

Der Patient muss sorgfältig überwacht werden und die Behandlung muss 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 Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung der Überdosierung mit Telmisartan und Amlodipin nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin muss häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie, muss der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die Verabreichung vasokonstriktiver Arzneimittel kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks nützlich sein, sofern keine Kontraindikation dafür besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehrung der Wirkung der Calciumkanal-Blockade hilfreich sein. Da Amlodipin stark proteingebunden ist, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht Erfolg versprechend. Auch Telmisartan kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

#### *Telmisartan*

#### Wirkmechanismus

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonist. 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 am AT<sub>1</sub>-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. 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 anderen weniger charakterisierten 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 inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Behandlung der essentiellen Hypertonie

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 Verabreichung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum systolischen Ausgangsblutdruckwert besteht ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirksamkeit von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirksamkeit repräsentativer Wirkstoffe 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 Rebound-Hypertonie.

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

#### Kardiovaskuläre Prävention

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

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

Telmisartan war vergleichbar zu Ramipril hinsichtlich der Reduktion des kombinierten primären Endpunktes kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz. Die Inzidenz des primären Endpunktes war in den Telmisartan- und Ramipril-Gruppen ähnlich: Telmisartan (16,7 %) und Ramipril (16,5 %). Das Hazard-Ratio von Telmisartan gegenüber Ramipril lag bei 1,01 (97,5 % Konfidenzintervall 0,93-1,10, p (Nicht-Unterlegenheit) = 0,0019 mit einer Grenze von 1,13). Die Gesamtmortalitätsrate war 11,6 % bei mit Telmisartan und 11,8 % bei mit Ramipril behandelten Patienten.

Telmisartan zeigte sich vergleichbar wirksam wie Ramipril im präspezifizierten sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall [0,99 (97,5 % - Konfidenzintervall 0,90-1,08, p (Nicht-Unterlegenheit) = 0,0004)], dem primären Endpunkt der Referenzstudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), in der die Wirksamkeit von Ramipril gegenüber Placebo untersucht wurde.

In TRANSCEND wurden Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit aber ansonsten ähnlichen Einschlusskriterien wie bei ONTARGET randomisiert: Telmisartan 80 mg (n = 2.954) oder Placebo (n = 2.972), beides zusätzlich zur Standardtherapie gegeben. Die mittlere Dauer der Nachbeobachtung war 4 Jahre und 8 Monate. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht

tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz) nachgewiesen werden: 15,7 % bei Telmisartan und 17,0 % bei Placebo mit einer Hazard -Ratio von 0,92 (95 %-Konfidenzintervall 0,81-1,05,  $p = 0,22$ ). Im präspezifizierten kombinierten sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall lag eine Evidenz für einen Vorteil von Telmisartan gegenüber Placebo vor [0,87 (95 %-Konfidenzintervall 0,76-1,00,  $p = 0,048$ )]. Es lag keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils bei der kardiovaskulären Mortalität vor (Hazard-Ratio 1,03; 95 %-Konfidenzintervall 0,85-1,24).

Husten und Angioödeme wurden weniger häufig bei mit Telmisartan behandelten als bei mit Ramipril behandelten Patienten berichtet, wohingegen Hypotonie häufiger bei der Behandlung mit Telmisartan berichtet wurde.

Die Kombination aus Telmisartan und Ramipril brachte keinen weiteren Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Ramipril oder mit Telmisartan allein. Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität waren bei der Kombination numerisch höher. Zusätzlich traten Hyperkaliämie, Nierenversagen, Hypotonie und Synkope im Kombinationstherapiearm deutlich häufiger auf. Daher wird eine Kombination aus Telmisartan und Ramipril in dieser Population nicht empfohlen.

In der PROfESS Studie ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes") wurde bei Patienten  $\geq 50$  Jahre, die vor kurzem einen Schlaganfall erlitten hatten, eine erhöhte Inzidenz an Sepsisfällen unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo beobachtet; 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 Mechanismus 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 an Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde an Patienten mit Diabetes mellitus Typ2 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 für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten relevant.

Aus diesem Grund dürfen ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type2 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 Typ2 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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

*Amlodipin*

Amlodipin ist ein Inhibitor des Calciumioneneinstroms vom Dihydropyridin-Typ, der den transmembranären Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumantagonist).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es verringert die totale ischämische Last jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der totale periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation der koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

#### Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirksamkeit von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CAD) überprüft. Über zwei Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika und Aspirin. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kam.

**Tabelle 1: Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT**

		<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u>			<u>Amlodipin vs. Placebo</u>	
		<u>Anzahl ( %)</u>			Hazard Ratio  95 % KI	p-Wert
Ergebnisse	Amlodipin	Placebo	Enalapril			
<u>Primärer Endpunkt</u>						

		<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u>			<u>Amlodipin vs. Placebo</u>	
		<u>Anzahl ( %)</u>				
	Unerwünschte Kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54- 0,88)	0,003
<u>Einzelne Ereignisse</u>						
	Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	0,03
	Krankenhauseinweisung-en wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,2)	0,73 (0,37- 1,46)	0,37
	Apoplex oder transiente ischämische Attacke	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,6)	0,50 (0,19- 1,32)	0,15
	Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	0,27
	Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	0,46
	Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n.a	0,04
	Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50- 13,4)	0,24

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall

#### Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) haben hämodynamische Studien und auf Belastbarkeit basierende kontrollierte klinische Studien gezeigt, dass Amlodipin, gemessen an Belastbarkeit, linksventrikulärem Schlagvolumen und klinischer Symptomatik zu keiner klinischen Verschlechterung führt.

In einer Placebo-kontrollierten Studie (PRAISE) mit Herzinsuffizienz-Patienten (NYHA-Klasse III-IV), die unter Therapie mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern standen, zeigte sich, dass die Gabe von Amlodipin das Risiko der Mortalität oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht erhöhte.

In einer Langzeit-, Placebo-kontrollierten Follow-up-Studie (PRAISE 2) von Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV ohne klinische Symptome oder objektiven Resultaten, die

zugrunde liegende ischämische Erkrankungen andeuten, mit stabilen Dosierungen von ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika, zeigte sich, dass Amlodipin keinen Effekt auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität hatte. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

#### Treatment-to-Prevent-Heart-Attack (ALLHAT)-Studie

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> sechs Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 % - KI 0,90 bis 1,07;  $p = 0,65$ ). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipintherapie im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 % - KI 1,25 bis 1,52;  $p < 0,001$ ). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 % - KI 0,89 bis 1,02;  $p = 0,20$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Telmisartan*

#### Resorption

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

#### Linearität/Nicht-Linearität

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

#### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (>99,5 %), vor allem an Albumin und an saures  $\alpha$ 1-Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im steady state ( $V_{dss}$ ) beträgt etwa 500 l.

#### Biotransformation

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

### Elimination

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

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die gesamte Plasma-Clearance ( $Cl_{tot}$ ) (etwa 1.000 ml/min) hoch.

### *Besondere Patientengruppen*

#### Geschlecht

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

#### Ältere Patienten

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### *Amlodipin*

#### Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut absorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 21 l/kg. *In vitro*-Versuche haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### Biotransformation/Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird größtenteils in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der unveränderten Substanz sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzt klinische Daten vor. Patienten mit Leberinsuffizienz zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

##### Ältere Patienten

Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Personen gleich. Es besteht eine Tendenz zu verminderter Amlodipin-Clearance mit in der Folge erhöhter AUC und Eliminationshalbwertszeit bei älteren Patienten. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

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

#### *Telmisartan*

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

In beiden Species wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern darstellen, scheinen keine klinische Bedeutung zu haben.

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

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

#### *Amlodipin*

##### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

##### Beeinträchtigung der Fertilität

Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 10fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet. In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse gleich viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Povidon K30  
Natriumhydroxid  
Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Meglumin  
Croscarmellose-Natrium  
Eisenoxid, gelb (E172)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Eisenoxid, rot (E172) *[nur für 40 mg/10 mg und 80 mg/5 mg]*

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC Folie-Alu Folie): 30 und 100 Tabletten in einer Faltschachtel.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung (OPA/Alu/PVC Folie- Alu Folie): 30 x 1 und 100 x 1 Tabletten in einer Faltschachtel.

80 mg/5 mg und 80 mg/10 mg

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC Folie-Alu Folie): 28, 30 und 100 Tabletten in einer Faltschachtel.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung (OPA/Alu/PVC Folie- Alu Folie): 28 x 1, 30 x 1 und 100 x 1 Tabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Telmisartan/Amlodipin Krka 40 mg/5 mg Tabletten	138052
Telmisartan/Amlodipin Krka 40 mg/10 mg Tabletten	138053
Telmisartan/Amlodipin Krka 80 mg/5 mg Tabletten	138054
Telmisartan/Amlodipin Krka 80 mg/10 mg Tabletten	138055

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.11.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.10.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

04/2025

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.