

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg tabletten

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg tabletten

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat tot 0,441 mg natrium.

Elke tablet bevat tot 0,882 mg natrium.

Elke tablet bevat tot 0,882 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg tabletten zijn wit of bijna wit, 6,55 x 13,6 mm groot, ovaal en biconvex en gemerkt met "TH" aan één zijde.

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg tabletten zijn wit of bijna wit, 9,0 x 17,0 mm groot, capsulevormig en gemerkt met "TH 12,5" aan beide zijden.

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg tabletten zijn wit of bijna wit, 9,0 x 17,0 mm groot, ovaal en biconvex en gemerkt met "TH" aan één zijde en "25" aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Telmisartan Plus HCT EG met vaste dosiscombinatie (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) is geïndiceerd bij volwassenen van wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd wordt met telmisartan alleen.

Telmisartan Plus HCT EG met vaste dosiscombinatie (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) is geïndiceerd bij volwassenen van wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd wordt met telmisartan alleen.

Telmisartan Plus HCT EG met vaste dosiscombinatie (80 mg telmisartan/25 mg hydrochloorthiazide) is geïndiceerd bij volwassenen van wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd wordt met Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) of bij patiënten die eerder gestabiliseerd werden met de afzonderlijke toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Telmisartan Plus HCT EG dient ingenomen te worden door patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle gehouden wordt met telmisartan alleen. Individuele dosistitratie met beide componenten afzonderlijk wordt aanbevolen, alvorens over te gaan op de vaste dosiscombinatie. Indien klinisch aangewezen, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

#### 40 mg/12,5 mg:

Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd wordt met telmisartan 40 mg

#### 80 mg/12,5 mg:

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd wordt met telmisartan 80 mg

#### 80 mg/25 mg:

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd wordt met Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg of bij patiënten die eerder gestabiliseerd werden met de afzonderlijke toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

#### *Nierinsufficiëntie*

Periodieke controle van de nierfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan eenmaal daags Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg. Telmisartan Plus HCT EG is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Telmisartan Plus HCT EG bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werden niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Telmisartan Plus HCT EG tabletten zijn bedoeld voor eenmaal-daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, met of zonder voedsel.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere van sulfonamide afgeleide stoffen (aangezien hydrochloorthiazide een van sulfonamiden-afgeleid geneesmiddel is).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Cholestase en galwegobstructies.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie.

Het gelijktijdig gebruik van Telmisartan Plus HCT EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een aangetoond veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

##### Leverinsufficiëntie

Telmisartan Plus HCT EG mag niet gegeven worden aan patiënten met cholestase, galwegobstructies of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) aangezien telmisartan grotendeels met de gal wordt uitgescheiden. Het is te verwachten dat deze patiënten een lagere hepatische klaring voor telmisartan hebben.

Bovendien moet Telmisartan Plus HCT EG voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen veroorzaken. Er is geen klinische ervaring met Telmisartan Plus HCT EG bij patiënten met leverinsufficiëntie.

##### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renineangiotensinealdosteronsysteem beïnvloeden.

##### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Telmisartan Plus HCT EG mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met de toediening van telmisartan/hydrochloorthiazide bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie ondergaan hebben. De ervaring met telmisartan/hydrochloorthiazide bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium-, creatinine- en urinezuurspiegels in het serum aanbevolen. Thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

##### Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan voorkomen bij patiënten die een volume- en/of natriumdepletie hebben door therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities dienen voor toediening van Telmisartan Plus HCT EG gecorrigeerd te worden.

##### Dubbele blokkade van het renineangiotensinealdosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Overige condities met stimulatie van het renineangiotensinealdosteronsysteem

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie overwegend afhankelijk zijn van de activiteit van het renineangiotensinealdosteronsysteem (bijv. bij patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, met inbegrip van een stenose van de arteria renalis), werd behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren over het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renineangiotensinesysteem. Het gebruik van Telmisartan Plus HCT EG wordt daarom niet aanbevolen.

#### Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### Metabole en endocriene effecten

Therapie met thiaziden kan de glucosetolerantie verslechteren, terwijl hypoglykemie kan voorkomen bij diabetische patiënten die behandeld worden met insuline of antidiabetica samen met telmisartan. Daarom moet bij deze patiënten overwogen worden de bloedglucose in de gaten te houden; indien geïndiceerd kan een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn. Een latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

Een stijging van cholesterol- en triglyceridenspiegels werd geassocieerd met een therapie met thiazidediuretica; bij een dosering van 12,5 mg in Telmisartan Plus HCT EG, werden echter minimale of geen effecten gemeld. Hyperurikemie kan voorkomen of een uitgesproken jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die met thiaziden worden behandeld.

#### Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van de serumelektrolyten met gepaste tussenperioden te worden uitgevoerd.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans veroorzaken (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, asthenie, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en maagdarfstelselstoornissen zoals misselijkheid of braken (zie rubriek 4.8).

- **Hypokaliëmie**

Hoewel zich met het gebruik van thiazidediuretica hypokaliëmie kan ontwikkelen, kan gelijktijdige behandeling met telmisartan door diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterk verhoogde diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubriek 4.5).

- **Hyperkaliëmie**

Omgekeerd, door het antagonisme van angiotensine II (AT<sub>1</sub>)-receptoren door de telmisartancomponent in Telmisartan Plus HCT EG kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet gedocumenteerd werd voor telmisartan/hydrochloorthiazide, zijn onder andere nierinsufficiëntie

en/of hartfalen en diabetes mellitus risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers dienen met voorzichtigheid te worden toegediend met Telmisartan Plus HCT EG. (zie rubriek 4.5).

- Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose

Er is geen bewijs dat Telmisartan Plus HCT EG diuretica-geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een licht chloridetekort dat gewoonlijk niet moet worden behandeld.

- Hypercalciëmie

Thiaziden kunnen de excretie van calcium via de urine verminderen en een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Een uitgesproken hypercalciëmie kan een signaal zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. Voordat de parathyreoïde functie wordt getest, moet de toediening van thiaziden worden gestaakt.

- Hypomagnesiëmie

Voor thiaziden werd aangetoond dat zij de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

#### Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van telmisartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

#### Etnische verschillen

Zoals geldt voor alle andere angiotensine II-receptorantagonisten is telmisartan ogenschijnlijk minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten wegens de hogere prevalentie van lage reninespiegels bij de negroïde hypertensieve populatie.

#### Overige

Zoals geldt voor alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of een beroerte leiden.

#### Algemeen

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergie of asthma bronchiale in de anamnese maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis. Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematodes werd waargenomen bij gebruik van thiazidediuretica, waaronder hydrochloorthiazide.

Gevallen van fotosensibiliteit werden gerapporteerd met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als een fotosensibiliteitsreactie optreedt, tijdens de behandeling, wordt geadviseerd de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld, te beschermen.

#### Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, typisch optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Een snelle medische of chirurgische behandeling dient mogelijk te worden overwogen als de intraoculaire druk

niet onder controle kan worden gebracht. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen o.a. een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie omvatten.

#### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### Acute ademhalings toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Telmisartan Plus HCT EG te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

#### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Lithium

Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en angiotensineconversie-enzymremmers. Zeldzame gevallen werden ook gemeld met angiotensine II-receptorantagonisten (inclusief telmisartan/hydrochloorthiazide). Gelijktijdige-toediening van lithium en Telmisartan Plus HCT EG wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie noodzakelijk blijkt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend in de gaten te houden tijdens het gelijktijdige gebruik.

#### Geneesmiddelen die geassocieerd worden met kaliumverlies en hypokaliëmie (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, natriumpenicilline G, salicylzuur en salicylzuurderivaten)

Indien deze substanties gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de kaliumspiegels te controleren. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium versterken (zie rubriek 4.4).

#### Geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen of hyperkaliëmie kunnen induceren (bijv. ACE-remmers, kalium-sparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ciclosporine of andere geneesmiddelen zoals natriumheparine)

Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie moeten worden voorgeschreven, wordt aangeraden de kaliumspiegels in het plasma te controleren. Gebaseerd

op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renineangiotensinesysteem remmen, kan het gelijktijdige gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen van het serumkalium en wordt het daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

#### Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en ecg wordt aanbevolen wanneer Telmisartan Plus HCT EG wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen van het serumkalium (bijv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes.

- klasse Ia-antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- enkele antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- overige geneesmiddelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erythromycine iv, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine iv)

#### Digitalisglycosiden

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie bevordert het optreden van digitalis-geïnduceerde aritmie (zie rubriek 4.4).

#### Digoxine

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de concentratie binnen het therapeutische bereik te houden.

#### Andere antihypertensiva

Telmisartan kan het hypotensieve effect van andere antihypertensiva vergroten.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

#### Antidiabetica (orale middelen en insuline)

Het kan nodig zijn de dosering van de antidiabetica aan te passen (zie rubriek 4.4).

#### Metformine

Metformine moet voorzichtig worden gebruikt wegens het risico op lactaatacidose geïnduceerd door mogelijk falen van de nierfunctie gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

#### Colestyramine en colestipolharsen

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd in aanwezigheid van anionenwisselaarharsen.

#### Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bijv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van thiazidediuretica en het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van angiotensine II-receptorantagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze

combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er dient aandacht te worden geschonken aan het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie en periodiek erna.

In één studie leidde de gelijktijdige toediening van telmisartan en ramipril tot een 2,5-voudige toename van de  $AUC_{0-24}$  en  $C_{max}$  van ramipril en ramipriilaat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

#### Pressoraminen (bijv. noradrenaline)

Het effect van pressoraminen kan verminderd zijn.

#### Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bijv. tubocurarine)

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan worden versterkt door hydrochloorthiazide.

#### Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (bijv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Een aanpassing van de dosering van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Een verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige-toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

#### Calciumzouten

Thiazidediuretica kunnen het serumcalcium verhogen wegens de afgenomen uitscheiding. Indien calciumsupplementen of calciumsparende geneesmiddelen (bv. vitamine D-therapie) moeten voorgeschreven worden, dienen de serumcalciumspiegels in de gaten gehouden te worden en de calciumdosis overeenkomstig te worden aangepast.

#### Bètablokkers en diazoxide

Het hyperglykemische effect van bètablokkers en diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en maagledigingssnelheid.

#### Amantadine

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

#### Cytotoxische geneesmiddelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en de myelosuppressieve effecten ervan versterken.

Op basis van hun farmacologische eigenschappen kan worden verwacht dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect kunnen versterken van alle antihypertensiva inclusief telmisartan: Baclofen, amifostine.

Bovendien kan orthostatische hypotensie verergerd worden door alcohol, barbituraten, verdovende middelen of antidepressiva.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten afgeraden (zie rubriek 4.4). Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Telmisartan Plus HCT EG bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen conclusies worden getrokken uit de epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een klein risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data beschikbaar zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten, bestaat de mogelijkheid dat deze klasse van geneesmiddelen een vergelijkbaar risico heeft. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een aangetoond veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert bij de mens (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft genomen, dienen nauwlettend geobserveerd te worden op tekenen van hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie in gevaar brengen en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie wegens het risico op een verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder een gunstig effect op het verloop van de ziekte. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame gevallen waarin geen andere behandeling kan worden gebruikt.

#### Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over het gebruik van Telmisartan Plus HCT EG tijdens de borstvoeding, wordt Telmisartan Plus HCT EG niet aanbevolen, en andere behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de borstvoeding verdienen de voorkeur, in het bijzonder bij het zogen van een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doses thiaziden kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van Telmisartan Plus HCT EG tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Indien Telmisartan Plus HCT EG gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moeten de doses zo laag mogelijk gehouden worden.

#### Vruchtbaarheid

In preklinische studies werd geen effect van telmisartan en hydrochloorthiazide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Telmisartan Plus HCT EG kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of sufheid kan af en toe voorkomen bij gebruik van Telmisartan Plus HCT EG.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking is duizeligheid. Zelden kan ernstige angio-oedeem optreden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ).

##### 40 mg/12,5 mg:

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld met telmisartan/hydrochloorthiazide was vergelijkbaar met die gemeld met telmisartan alleen, in gerandomiseerde gecontroleerde studies met 1.471 patiënten die gerandomiseerd werden om behandeld te worden met telmisartan en hydrochloorthiazide (835) of met telmisartan alleen (636). Voor de bijwerkingen werd geen dosis-afhankelijkheid vastgesteld en ze vertoonden geen correlatie met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

##### 80 mg/12,5 mg:

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld met telmisartan/hydrochloorthiazide was vergelijkbaar met die gemeld met telmisartan alleen, in gerandomiseerde gecontroleerde studies met 1.471 patiënten die gerandomiseerd werden om behandeld te worden met telmisartan en hydrochloorthiazide (835) of met telmisartan alleen (636). Voor de bijwerkingen werd geen dosis-afhankelijkheid vastgesteld en ze vertoonden geen correlatie met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

##### 80 mg/25 mg:

De totale incidentie en het patroon van de bijwerkingen gemeld met telmisartan/hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg was vergelijkbaar met die van telmisartan/hydrochloorthiazide 80 mg/12,5 mg. Voor de bijwerkingen werd geen dosisafhankelijkheid vastgesteld en ze vertoonden geen correlatie met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

##### Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen gemeld in alle klinische studies en die vaker ( $p \leq 0,05$ ) voorkwamen met telmisartan en hydrochloorthiazide dan met placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse. Bijwerkingen waarvan men weet dat ze optreden bij het afzonderlijk toedienen van elk component maar die niet werden gezien in klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met Telmisartan Plus HCT EG.

De bijwerkingen werden gerangschikt naar frequentie gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Zelden: Bronchitis, faryngitis, sinusitis

##### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zelden: Exacerbatie of activering van systemisch lupus erythematoses<sup>1</sup>

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

### **Psychische stoornissen**

Soms: Angst  
Zelden: Depressie

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: Duizeligheid  
Soms: Syncope, paresthesie  
Zelden: Slapeloosheid, slaapstoornissen

### **Oogaandoeningen**

Zelden: Visusstoornissen, wazig zicht

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Soms: Vertigo

### **Hartaandoeningen**

Soms: Tachycardie, aritmieën

### **Bloedvataandoeningen**

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Soms: Dyspneu  
Zelden: Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Soms: Diarree, droge mond, flatulentie  
Zelden: Buikpijn, constipatie, dyspepsie, braken, gastritis

### **Lever- en galaandoeningen**

Zelden: Abnormale leverfunctie/leveraandoening<sup>2</sup>

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), erytheem, pruritus, rash, hyperhidrosis, urticaria

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Soms: Rugpijn, spierspasmen, myalgie  
Zelden: Artralgie, spierkrampen, pijn in de ledematen

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Soms: Erectiele dysfunctie

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Soms: Pijn op de borst  
Zelden: Griepachtige ziekteverschijnselen, pijn

### **Onderzoeken**

Soms: Toename van urinezuur in het bloed  
Zelden: Stijging van creatinine, of van creatinefosfokinase in het bloed en toename van de leverenzymen

<sup>1</sup>: gebaseerd op post-marketingervaring

<sup>2</sup>: Voor een verdere beschrijving, zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

Bijwerkingen eerder gerapporteerd met één van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen van Telmisartan Plus HCT EG zijn, ook al zijn ze niet waargenomen in klinische studies met dit product.

### **Telmisartan**

Bijwerkingen traden in dezelfde frequentie op bij patiënten die met placebo en telmisartan werden behandeld.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld met telmisartan (41,4%) was gewoonlijk vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de placebogecontroleerde studies. De volgende hieronder weergegeven bijwerkingen werden verzameld uit alle klinische studies bij patiënten die werden behandeld met telmisartan voor hypertensie of bij patiënten van 50 jaar of ouder met een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen.

#### ***Infecties en parasitaire aandoeningen***

Soms: Bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, inclusief cystitis  
Zelden: Sepsis waaronder met fatale afloop<sup>3</sup>

#### ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Soms: Anemie  
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

#### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Zelden: Overgevoeligheid, anafylactische reacties

#### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Soms: Hyperkaliëmie  
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

#### ***Zenuwstelselaandoeningen***

Zelden: Slaperigheid

#### ***Hartaandoeningen***

Soms: Bradycardie

#### ***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

Soms: Hoest  
Zeer zelden: Interstitiële longaandoening<sup>3</sup>

#### ***Maagdarmstelselaandoeningen***

Zelden: Maagklachten

#### ***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Zelden: Eczeem, geneesmiddelgerelateerde huiduitslag, toxische huidaandoening

#### ***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Zelden: Artrose, peespijn

#### ***Nier- en urinewegaandoeningen***

Soms: Nierinsufficiëntie (inclusief acuut nierfalen)

#### ***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Soms: Asthenie

### **Onderzoeken**

Zelden: Afname van hemoglobine

<sup>3</sup>: Voor een verdere beschrijving, zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

### **Hydrochloorthiazide**

Hydrochloorthiazide kan hypovolemie veroorzaken of verergeren, wat kan leiden tot een verstoorde elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen met onbekende frequentie, gemeld bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen, zijn:

### ***Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)***

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcel-carcinoom)

### ***Infecties en parasitaire aandoeningen***

Niet bekend: Sialoadenitis

### ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Zelden: Trombocytopenie (soms met purpura)

Niet bekend: Aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose

### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Niet bekend: Anafylactische reacties, overgevoeligheid

### ***Endocriene aandoeningen***

Niet bekend: Ontoereikende controle diabetes mellitus

### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Vaak: Hypomagnesiëmie

Zelden: Hypercalciëmie

Zeer zelden: Hypochloremische alkalose

Niet bekend: Anorexia, verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolemie

### ***Psychische stoornissen***

Niet bekend: Rusteloosheid

### ***Zenuwstelselaandoeningen***

Zelden: Hoofdpijn

Niet bekend: Licht gevoel in het-hoofd

### ***Oogaandoeningen***

Niet bekend: Xanthopsie, acute myopie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, choroïdale effusie

### ***Bloedvataandoeningen***

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

### ***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

Zeer zelden: Acute respiratory distress syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

### ***Maagdarmstelselaandoeningen***

Vaak: Nausea

Niet bekend: Pancreatitis, maagklachten

***Lever- en galaandoeningen***

Niet bekend: Hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Niet bekend: Lupusachtig syndroom, fotosensibiliteitsreacties, cutane vasculitis, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Niet bekend: Zwakte

***Nier- en urinewegaandoeningen***

Niet bekend: Interstitiële nefritis, nierdysfunctie, glucosurie

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Niet bekend: Pyrexie

***Onderzoeken***

Niet bekend: Toename van triglyceriden

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Abnormale leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van abnormale leverfunctie/leveraandoening tijdens post-marketingervaring met telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen.

#### Sepsis

In het PRoFESS-onderzoek werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen met telmisartan vergeleken met placebo. Dit voorval kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

#### Interstitiële longaandoening

Gevalen van interstitiële longziekte werden gemeld tijdens postmarketingervaring in tijdelijke associatie met de inname van telmisartan. Een causaal verband werd echter niet vastgesteld.

#### Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

#### Intestinaal angio-oedeem

Er zijn gevallen van intestinaal angio-oedeem gemeld na het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdoseringen met telmisartan bij mensen. In welke mate hydrochloorthiazide door hemodialyse wordt verwijderd werd niet vastgesteld.

#### Symptomen

De duidelijkste verschijnselen van een overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, verhoogd serumcreatinine en acuut nierfalen werden ook gerapporteerd. Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie door excessieve diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of aritmie aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

#### Behandeling

Telmisartan wordt niet geëlimineerd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van inname en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken en/of maagspoeling. Actieve koolstof kan nuttig zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en -creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie

optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en dient snel zout en volumesuppletie te worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09DA07

Telmisartan Plus HCT EG is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, telmisartan, en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen. Telmisartan Plus HCT EG eenmaal daags zorgt voor een effectieve en geleidelijke daling van de bloeddruk over de gehele therapeutische breedte.

#### Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal toe te dienen effectieve en specifieke angiotensine II-receptor subtype 1 (AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT<sub>1</sub>-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT<sub>1</sub>-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT<sub>1</sub>-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit zien voor andere receptoren, inclusief AT<sub>2</sub> en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van hun eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine converterende enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Men verwacht dan ook niet dat het de door bradykinine gemedieerde bijwerkingen versterkt.

Een dosis van 80 mg telmisartan, toegediend aan gezonde vrijwilligers, blokkeert bijna volledig de door angiotensine II uitgelokte bloeddrukverhoging. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog meetbaar tot 48 uur.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide treedt de werking binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6 - 12 uur aan.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Behandeling van essentiële hypertensie

Na toediening van de eerste dosis telmisartan, wordt de antihypertensieve werking geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale reductie van de bloeddruk wordt over het algemeen 4-8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en blijft behouden bij langdurige therapie. Het antihypertensieve effect houdt na toediening gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosis, zoals aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door metingen uitgevoerd op het tijdstip van het maximale effect en onmiddellijk voor de volgende dosis (de ratio's tussen dal- en piekconcentraties waren consistent boven de 80% na toediening van doses van 40 en 80 mg telmisartan in placebogecontroleerde klinische studies).

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartslag te beïnvloeden. De antihypertensieve effectiviteit van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen van antihypertensiva (aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

#### 80 mg/25 mg:

In een dubbelblind gecontroleerde klinische studie (n=687 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) bij patiënten die niet reageerden op de 80 mg/12,5 mg combinatie, werd een toenemend bloeddrukverlagend effect van de 80 mg/25 mg combinatie in vergelijking met een continu behandeling met de 80 mg/12,5 mg combinatie van 2,7/1,6 mm Hg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepaste gemiddelde verschillen vanaf de uitgangswaarden). In een follow-up onderzoek met de 80 mg/25 mg combinatie, was de bloeddruk verder gedaald (resultierend in een totale afname van 11,5/9,9 mm Hg (SBD/DBD)).

In een gepoolde analyse van twee vergelijkbare dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 8 weken vs. valsartan/hydrochloorthiazide 160 mg/25 mg (n=2.121 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) werd een significant groter bloeddrukverlagend effect van 2,2/1,2 mm Hg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepast gemiddelde, verschillen van de uitgangswaarden, respectievelijk) in het voordeel van telmisartan/hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg combinatie.

Na abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de waarden van voor de behandeling over een periode van een paar dagen zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound hypertensie.

De incidentie van een droge hoest was significant lager bij patiënten behandeld met telmisartan dan bij diegenen die angiotensineconversie-enzymremmers toegediend kregen in klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct met elkaar werden vergeleken.

#### Cardiovasculaire preventie

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vergeleek de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire uitkomsten bij 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar en ouder met een voorgeschiedenis van coronairarteriële ziekte, beroerte, TIA, perifere arteriële ziekte, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macro- of microalbuminurie); dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden naar een van de drie volgende behandelgroepen gerandomiseerd: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,5 jaar.

Telmisartan liet een vergelijkbaar effect als ramipril zien in het reduceren van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De hazard ratio voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 – 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het percentage sterfte door alle oorzaken was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op het vooraf vastgestelde secundaire eindpunt, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5% BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met anderszins vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de

standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- en 17,0% in de placebogroep met een hazard ratio van 0,92 (95% BI 0,81 – 1,05,  $p = 0,22$ )]. Er werd bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan ten opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00,  $p = 0,048$ )]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt voor cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio 1,03, 95% BI 0,85 – 1,24).

Hoesten en angio-oedeem werden minder vaak gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met telmisartan dan bij patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gerapporteerd bij telmisartan.

Gecombineerd gebruik van telmisartan met ramipril bracht geen extra voordeel boven ramipril alleen of telmisartan alleen. Cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door alle oorzaken waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het onderzoek genaamd "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) bij patiënten van 50 jaar en ouder, die recentelijk een beroerte hadden doorgemaakt, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-2,06)]; de incidentie van gevallen van sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die telmisartan innamen (0,33%) vs. patiënten die placebo innamen (0,16%) [RR 2,07 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,14-3,76)]. De waargenomen toegenomen frequentie van het optreden van sepsis geassocieerd met het gebruik van telmisartan kan ofwel berusten op toeval ofwel gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. Zie voor meer gedetailleerde informatie hierboven onder het kopje "Cardiovasculaire preventie".

VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

De effecten van de telmisartan/HCTZ vaste dosis combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met MicardisPlus in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ( $\sim 25\ 000$  mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ( $\sim 100\ 000$  mg) (zie ook rubriek 4.4).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en telmisartan lijkt bij gezonde proefpersonen geen effect te hebben op de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen.

#### Absorptie

Telmisartan: Na orale toediening worden piekplasmaconcentraties van telmisartan binnen 0,5-1,5 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan bij 40 mg en 160 mg bedroeg 42% respectievelijk 58%. Voedsel doet de biologische beschikbaarheid van telmisartan lichtjes dalen met een vermindering van de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) van ongeveer 6% met de 40mg-tablet en ongeveer 19% na een dosis van 160 mg. Vanaf 3 uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met eten vergelijkbaar. Men verwacht niet dat de lichte reductie van de AUC een afname van het therapeutische effect veroorzaakt. Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in het plasma.

Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van telmisartan/hydrochloorthiazide worden piekplasmaconcentraties van hydrochloorthiazide bereikt binnen ongeveer 1,0-3,0 uur na toediening. Gebaseerd op de cumulatieve renale excretie van hydrochloorthiazide bedroeg de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 60%.

#### Distributie

Telmisartan wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten ( $>99,5\%$ ), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het schijnbare distributievolume van telmisartan is ongeveer 500 liter, wat wijst op additionele binding aan weefsels.

Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare distributievolume ervan is 0,83-1,14 l/kg.

#### Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot een farmacologisch inactief acylglucuronide. Het glucuronide van de oorspronkelijke verbinding is de enige metaboliet die bij mensen werd

geïdentificeerd. Na een enkelvoudige dosis <sup>14</sup>C-gelabeld telmisartan vertegenwoordigt het glucuronide ongeveer 11% van de gemeten radioactiviteit in het plasma. De cytochroom P450-enzymen zijn niet betrokken bij het metabolisme van telmisartan. Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd.

#### Eliminatie

Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal <sup>14</sup>C-gelabeld telmisartan wordt het grootste gedeelte van de toegediende dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via biliaire excretie. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. Volledige plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is >1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd was >20 uur.

Hydrochloorthiazide wordt vrijwel geheel in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 – 15 uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Telmisartan: De farmacokinetiek van oraal toegediend telmisartan is niet lineair bij doses van 20 –160 mg, met bovenproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties ( $C_{max}$  en AUC) bij verhoging van de doses.

Hydrochloorthiazide vertoont lineaire farmacokinetiek.

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen*

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere personen en personen jonger dan 65 jaar.

##### *Geslacht*

De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2-3 keer hoger bij vrouwen dan bij mannen. In klinische studies werden bij vrouwen echter geen significante verhogingen van de bloeddrukrespons of de incidentie van orthostatische hypotensie gevonden. Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Er was een trend naar hogere plasmaconcentraties hydrochloorthiazide bij vrouwen dan bij mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

##### *Nierinsufficiëntie*

Renale excretie draagt niet bij tot de klaring van telmisartan. Gebaseerd op beperkte ervaring met patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/min, gemiddeld ongeveer 50 ml/min) is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Telmisartan wordt niet uit het bloed verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van hydrochloorthiazide verminderd. In een typisch onderzoek bij patiënten met een gemiddelde creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatie-halfwaardetijd van hydrochloorthiazide toegenomen. Bij patiënten zonder nierfunctie is de eliminatie-halfwaardetijd ongeveer 34 uur.

##### *Leverinsufficiëntie*

Farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie toonden een toename aan van de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100%. De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### 40 mg/12,5 mg:

In preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige-toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide aan normotensieve ratten en honden leidden doses vergelijkbaar met de

blootstelling in de klinische therapeutische range niet tot additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen lijken niet relevant te zijn voor therapeutisch gebruik bij mensen.

**80 mg/12,5 mg:**

In preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige-toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide aan normotensieve ratten en honden leidden doses vergelijkbaar met de blootstelling in de klinische therapeutische range niet tot additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen lijken niet relevant te zijn voor therapeutisch gebruik bij mensen.

**80 mg/25 mg:**

Er is geen aanvullend preklinisch onderzoek gedaan met het vaste dosiscombinatieproduct 80 mg/25mg. Vorig preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide aan normotensieve ratten en honden leidde in doses vergelijkbaar met de blootstelling in de klinische therapeutische range niet tot additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen lijken niet relevant te zijn voor therapeutisch gebruik bij mensen.

Toxicologische bevindingen ook bekend uit de preklinische studies met angiotensineconversieremmers en angiotensine II-receptorantagonisten waren: een afname van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen van de renale hemodynamiek (toename van het bloedureum- en creatininegehalte), verhoogde plasmarenineactiviteit, hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen en beschadiging van het maagslijmvlies. Maaglaesies konden worden voorkomen/verbeterd door orale toediening van een zoutoplossing en het gegroepeerd onderbrengen van de dieren. Bij honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Deze bevindingen worden geacht het gevolg te zijn van de farmacologische activiteit van telmisartan.

Er werd geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, doch bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en het vertraagd openen van de ogen.

In *in-vitro* studies vertoonde telmisartan geen aanwijzingen voor mutageniteit en relevante clastogene activiteit en geen aanwijzing voor carcinogeniciteit bij ratten en muizen. Studies met hydrochloorthiazide toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in enkele experimentele modellen aan. De uitgebreide humane ervaring met hydrochloorthiazide heeft echter geen verband aangetoond tussen het gebruik ervan en een verhoging van neoplasma.

Voor het foetotoxische potentieel van de combinatie van telmisartan/hydrochloorthiazide, zie rubriek 4.6.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumstearaat (E470b)  
Kaliumhydroxide  
Meglumine  
Povidon  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Microkristallijne cellulose  
Mannitol (E421)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

*Voor Al/Al-blisterverpakkingen en HDPE-tablettencontainer:*  
2 jaar.

*Voor Al/PVDC Tristar blisterverpakking:*  
1 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

*Voor Al/Al-blisterverpakkingen en HDPE-tablettencontainer:*  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

*Voor Al/PVDC Tristar blisterverpakking:*  
Bewaren beneden 30°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/Al-blisterverpakking, Al/PVDC Tristar blisterverpakking en HDPE-tablettencontainer met LDPE-dop en HDPE-dessicator met silicavulling.

Tablettencontainer: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 en 196 tabletten

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 en 196 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg tabletten (Al/Al blisterverpakking): BE445911  
Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg tabletten (Al/PVDC Trist. blisterverpakking) : BE445920  
Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg tabletten (tablettencontainer) : BE445937  
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg tabletten (Al/Al blisterverpakking): BE445946  
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg tabletten (Al/PVDC Trist. blisterverpakking) : BE445955  
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg tabletten (tablettencontainer) : BE445964  
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg tabletten (Al/Al blisterverpakking): BE445991  
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg tabletten (Al/PVDC Trist. blisterverpakking): BE446000  
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg tabletten (tablettencontainer): BE446017

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2013

Datum van laatste verlenging: 19 april 2018

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 01/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025