

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan Teva Generics 40 mg tabletten
Telmisartan Teva Generics 80 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan
Elke tablet bevat 80 mg telmisartan

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 19,20 mg sorbitol (E420)
Elke tablet bevat 38,40 mg sorbitol (E420)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, langwerpige tabletten met een breukstreep aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Cardiovasculaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:

- manifeste atherotrombotische cardiovasculaire aandoeningen (voorgeschiedenis van coronaire hartaandoening, beroerte, of perifere arteriële aandoening) of
- type 2 diabetes mellitus met gedocumenteerde schade aan een doelorgaan

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van essentiële hypertensie

De dosering die meestal doeltreffend is, is 40 mg eenmaal daags. Sommige patiënten kunnen al baat hebben bij een dagdosis van 20 mg. Als de nagestreefde bloeddruk niet wordt bereikt, kan de telmisartandosis verhoogd worden tot een maximum van 80 mg eenmaal daags. Telmisartan kan anders ook gebruikt worden in combinatie met thiazidediuretica zoals hydrochloorthiazide, dat een additief

bloeddrukverlagend effect heeft vertoond met telmisartan. Bij de overweging om de dosis te verhogen, moet er rekening mee gehouden worden dat het maximale antihypertensieve effect over het algemeen vier tot acht weken na het begin van de behandeling wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Cardiovasculaire preventie

De aanbevolen dosering is 80 mg eenmaal daags. Het is niet bekend of doses lager dan 80 mg telmisartan doeltreffend zijn om de cardiovasculaire morbiditeit te verminderen.

As de behandeling met telmisartan wordt opgestart om de cardiovasculaire morbiditeit te verminderen, is nauwlettende opvolging van de bloeddruk aanbevolen, en zo nodig moet de dosering van geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen aangepast worden.

Speciale populaties

Patiënten met nierstoornissen

Er is beperkte ervaring beschikbaar bij patiënten met ernstige nieraandoeningen of hemodialyse. Een lagere startdosering van 20 mg is aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige nierstoornissen.

Patiënten met leverstoornissen

Telmisartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan 40 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Bejaarde patiënten

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor bejaarde patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telmisartan bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Telmisartan Teva Generics tabletten zijn bestemd voor een éénmaal daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Obstructieve galstoornissen
- Ernstige leverstoornis

Gelijktijdig gebruik van telmisartan met aliskirenbevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfalen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet ingezet worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgeschakeld worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestopt worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie

Telmisartan mag niet gegeven worden aan patiënten met cholestasis, obstructieve galstoornissen of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3), aangezien telmisartan voornamelijk via de gal wordt geëlimineerd. Naar verwachting zal de leverklaring voor telmisartan bij deze patiënten verminderd zijn. Telmisartan mag alleen met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Renovasculaire hypertensie

Er is een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader aan een alleen functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nieraandoeningen en niertransplantatie

Wanneer telmisartan wordt gebruikt bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, is periodieke opvolging van de kalium- en creatinineserumconcentraties aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van telmisartan aan patiënten met een recente niertransplantatie.

Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis van telmisartan, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie door een sterke diureticumtherapie, zoutbeperkend dieet, diarree of braken. Deze aandoeningen moeten gecorrigeerd worden vóór de toediening van telmisartan. Volume- en/of natriumdepletie moeten gecorrigeerd worden vóór de toediening van telmisartan.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (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.

Andere omstandigheden met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie overwegend afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierslagaderstenose), werd behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden zoals telmisartan in verband gebracht met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of zelden acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme zullen over het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door inhibitie van het renine-angiotensinesysteem. Daarom is het gebruik van telmisartan niet aanbevolen.

Aorta- en mitralisstenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren, is speciale aandacht geïndiceerd bij patiënten met aorta of mitralisstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Diabetespatiënten behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten kan hypoglykemie voorkomen tijdens behandeling met telmisartan. Daarom dient bij deze patiënten een gepaste opvolging van de bloedglucose te worden overwogen; een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica kan nodig zijn, indien aangewezen.

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Bij bejaarden, patiënten met nierinsufficiëntie, diabetici, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die de kaliumconcentratie kunnen verhogen, en/of bij patiënten met intercurrente voorvallen kan hyperkaliëmie fataal zijn.

Alvorens gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden te overwegen, moeten de voordelen worden afgewogen tegen de risico's.

De voornaamste risicofactoren voor hyperkaliëmie waarmee rekening gehouden moet worden, zijn:

- Diabetes mellitus, nieraandoeningen, leeftijd (> 70 jaar)
- Combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische klassen van geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken zijn kaliumhoudende zoutvervangers, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2 remmers), heparine, immunosuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimethoprim.

- Intercurrente voorvallen, in het bijzonder dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose, achteruitgang van de nierfunctie, plotse verergering van een nieraandoening (bv. infectieziekten), cellyse (bv. acute ischemie in de ledematen, rbdomyolyse, uitgebreid trauma).

Nauwlettende opvolging van serumkalium is bij risicopatiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Net als waargenomen wordt voor andere angiotensineconverterend-enzymremmers, zijn telmisartan en andere angiotensine II-receptorantagonisten blijkbaar minder doeltreffend om de bloeddruk te verlagen bij zwarte mensen dan bij niet-zwarten, mogelijk vanwege de hogere prevalentie van lage renineconcentraties bij de zwarte hypertensieve populatie.

Andere

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

Hulpstof(fen)

Sorbitol

40 mg

Dit middel bevat 19,2 mg sorbitol per tablet.

80 mg

Dit middel bevat 38,4 mg sorbitol per tablet.

Natrium

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

Digoxine

Wanneer telmisartan samen werd toegediend met digoxine, werden er mediane stijgingen waargenomen in de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en in de dalconcentratie (20%). Bij het opstarten, aanpassen of stopzetten van een behandeling met telmisartan moet de digoxineconcentratie nauwlettend gevolgd worden om deze binnen de therapeutische spreiding te houden.

Net als met andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan telmisartan hyperkaliëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4). Het risico kan toenemen in geval van combinatie met andere geneesmiddelen die ook hyperkaliëmie veroorzaken (kaliumhoudende zoutvervangers, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2 remmers), heparine, immunosuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimethoprim).

Het optreden van hyperkaliëmie hangt af van geassocieerde risicofactoren. Het risico is hoger bij de hierboven genoemde behandelingscombinaties. Het risico is vooral hoog bij combinatie met

kaliumsparende diuretica en met kaliumhoudende zoutvervangers. Een combinatie met ACE-remmers of NSAID's levert bijvoorbeeld een minder hoog risico op, op voorwaarde dat de voorzorgen voor het gebruik strikt nageleefd worden.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten zoals telmisartan temperen het door het diureticum geïnduceerde kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamteren, of amiloride), kaliumsupplementen, of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot beduidende stijgingen van de serumkaliumspiegel. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege een aangetoonde hypokaliëmie, moeten ze voorzichtig gebruikt worden en moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd.

Lithium

Omkeerbare stijgingen van de serumlithiumspiegel en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met remmers van het angiotensineconverterend enzym en ook met angiotensine II-receptorantagonisten, met inbegrip van telmisartan. Als gebruik van de combinatie noodzakelijk blijkt, is een nauwlettende opvolging van de serumlithiumconcentraties aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire toedieningsschema's, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een verstoorde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of bejaarde patiënten met verstoorde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten en middelen die cyclo-oxygenase inhiberen leiden tot een verdere aantasting van de nierfunctie, met mogelijk acuut nierfalen, die gewoonlijk omkeerbaar is. De combinatie moet daarom voorzichtig worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te volgen na de opstart van de gelijktijdige therapie en daarna nog met regelmatig tussenpozen.

In één onderzoek leidde de gelijktijdige toediening van telmisartan en ramipril tot een toename met een factor tot 2,5 in de AUC_{0-24} en C_{max} van ramipril en ramiprilaat. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend.

Diuretica (thiaziden of lisdiuretica)

Voorafgaande behandeling met een hoge dosis diuretica zoals furosemide (lisdiureticum) en hydrochloorthiazide (thiazidediureticum) kan leiden tot vochtverlies en een risico op hypotensie bij het inzetten van een behandeling met telmisartan.

In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van telmisartan kan versterken door gelijktijdig gebruik met andere antihypertensiva.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (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).

Op basis van hun farmacologische eigenschappen kan er verwacht worden dat de volgende geneesmiddelen de hypotensieve effecten van alle antihypertensiva kunnen versterken, met inbegrip van telmisartan: baclofen, amifostine. Verder kan orthostatische hypotensie verergeren door alcohol, barbituraten, narcotica, of antidepressiva.

Corticosteroïden (systemische toediening)

Verzwakking van het antihypertensieve effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen geschikte gegevens over het gebruik van telmisartan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waren niet overtuigend; een kleine stijging in het risico kan echter niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten, kunnen vergelijkbare risico's bestaan voor deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgeschakeld worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestopt worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet.

Van blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten tijdens de tweede en derde trimesters is bekend dat dit foetale toxiciteit induceert bij mensen (verzwakte nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten zich zou hebben voorgedaan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan is een echografie om de foetale nierfunctie en schedel te controleren aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt, moeten nauwlettend bewaakt worden voor hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van telmisartan tijdens de borstvoeding, is telmisartan niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen te verkiezen tijdens de borstvoeding, vooral bij pasgeborenen of vroeggeboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek werden geen effecten van telmisartan op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

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

Wanneer u een voertuig bestuurt of machines bedient, moet u er rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden bij gebruik van een antihypertensieve therapie zoals telmisartan.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen omvatten anafylactische reactie en angio-oedeem die zelden kunnen voorkomen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), en acuut nierfalen.

De algemene incidentie van gemelde bijwerkingen met telmisartan was gewoonlijk vergelijkbaar met placebo (41,4% t.o.v. 43,9%) in gecontroleerde onderzoeken bij patiënten behandeld voor hypertensie. De incidentie van de bijwerkingen was niet dosisafhankelijk en vertoonde geen correlatie met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

Het veiligheidsprofiel van telmisartan bij patiënten behandeld voor de reductie van de cardiovasculaire morbiditeit was consistent met dat verkregen bij hypertensieve patiënten.

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn verzameld uit gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten behandeld voor hypertensie en uit meldingen na het in de handel brengen. De lijst omvat ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting in drie langdurige klinische onderzoeken met 21.642 patiënten die tot zes jaar werden behandeld met telmisartan voor de reductie van de cardiovasculaire morbiditeit.

Tabelvormige samenvatting van de bijwerkingen

De bijwerkingen werden ingedeeld naar frequentie met 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 ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms:	Urineweginfectie, inclusief cystitis, infectie van de bovenste ademhalingswegen, inclusief faryngitis en sinusitis
Zelden:	Sepsis, inclusief fatale afloop ¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reactie, overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetici)

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie
Zelden: Angst

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Syncope
Zelden: Slaperigheid

Oogaandoeningen

Zelden: Zichtstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie
Zelden: Tachycardie

Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie², orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu, hoest
Zeer zelden: Interstitiële longaandoening⁴

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Buikpijn, diarree, dyspepsie, winderigheid, braken
Zelden: Droge mond, maaglast, dysgeusie

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Abnormale leverfunctie/leverstoornis³

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Jeuk, hyperhidrose, uitslag
Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erytheem, netelroos, geneesmiddeluitslag, toxische huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Soms: Rugpijn (bv. ischias), spierspasmen, myalgie
Zelden: Gewrichtspijn, pijn in extremiteiten, peespijn (tendinitisachtige symptomen)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Nieraandoeningen, inclusief acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn in de borstkas, asthenie (zwakte)
Zelden: Griepachtige aandoening

Onderzoeken

Soms: Verhoogde creatininespiegel in het bloed,
Zelden: Daling in hemoglobine, stijging van de urinezuurbloedspegel, stijging in leverenzymen, stijging in bloedcreatinefosfokinase

1,2,3,4: voor verdere beschrijving, zie subrubriek “*Beschrijving van specifieke bijwerkingen*”

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Sepsis

In het onderzoek PRoFESS werd een toegenomen incidentie van sepsis waargenomen met telmisartan t.o.v. placebo. Dit kan een toevallige bevinding zijn, of verband houden met een tot nog toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

Hypotensie

Deze bijwerking werd als vaak gemeld bij patiënten met gecontroleerde bloeddruk die werden behandeld met telmisartan voor de reductie van de cardiovasculaire morbiditeit naast de standaard verzorging.

Abnormale leverfunctie/leverstoornis

De meeste gevallen van abnormale leverfunctie/leverstoornis uit ervaring na het in de handel brengen, kwamen voor bij Japanse patiënten. Japanse patiënten hebben meer kans om deze bijwerkingen te ervaren.

Interstitiële longaandoening

Gevallen van interstitiële longaandoening werden gemeld uit ervaring na het in de handel brengen bij tijdelijke associatie met de inname van telmisartan. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97 - B-1000 Brussel, Madou -Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen.

Symptomen: De meest opvallende tekenen van overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, toename in serumcreatinine, en acuut nierfalen werden ook gemeld.

Behandeling: Telmisartan is niet te verwijderen door hemodialyse. De patiënt moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De aanpak hangt af van de tijd na inname en de ernst van de symptomen. De voorgestelde maatregelen omvatten inductie van braken en/of maagspoeling. Actieve kool kan nut hebben voor de behandeling van een overdosering. De serumelektrolyten en -creatinine moeten vaak gecontroleerd worden. Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in ruglig geplaatst worden, en snel zout- en vochtsuppletie krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, ongewijzigd
ATC-code: C09CA07

Werkingsmechanisme:

Telmisartan is een oraal actieve en specifieke angiotensine II-receptorantagonist (type AT1). Telmisartan verdringt angiotensine II met zeer hoge affiniteit van zijn aanhechtingsplaats op de AT1-receptor, die verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen enkele partiële agonistische activiteit op de AT1-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT1-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan vertoont geen affiniteit voor andere receptoren, inclusief AT2 en andere minder gekenmerkte AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, evenmin als het effect van hun mogelijke overstimulatie door angiotensine II, waarvan de concentratie stijgt door telmisartan. De plasma-aldosteronconcentratie daalt door telmisartan. Telmisartan remt humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan remt angiotensineconverterend enzym (kininase II) niet, het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Daarom wordt er niet verwacht dat het door bradykinine gemedieerde bijwerkingen zal versterken.

Bij mensen remt een dosis van 80 mg telmisartan bijna volkomen de door angiotensine II opgewekte bloeddruktoename. Het remmende effect houdt 24 uur aan en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste dosis telmisartan komt de antihypertensieve activiteit geleidelijk tot stand binnen 3 uur. De maximale reductie in bloeddruk wordt over het algemeen 4 tot 8 weken na het begin van de behandeling bereikt en blijft behouden tijdens langdurige therapie.

Het antihypertensieve effect houdt constant aan over 24 uur na toediening van de dosis en ook nog de laatste 4 uur vóór de volgende dosis, zoals aangetoond door ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door de dal-piekverhouding, die consistent boven 80 % blijft na doses van 40 en 80 mg telmisartan in placebogecontroleerde klinische onderzoeken. Er is een trend waar te nemen van een

dosisafhankelijkheid van de tijd tot herstel van de uitgangswaarde van de systolische bloeddruk (SBD). De gegevens voor de diastolische bloeddruk (DBP) zijn evenwel inconsistent.

Bij patiënten met hypertensie verlaagt telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de pols te beïnvloeden. De bijdrage van diuretische en natriuretische effecten van het geneesmiddel aan de hypotensieve activiteit moet nog bepaald worden. De antihypertensieve werkzaamheid van telmisartan is vergelijkbaar met die van representatieve stoffen uit andere klassen van antihypertensiva (aangetoond in klinisch onderzoek ter vergelijking van telmisartan met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Na een plotse stopzetting van de behandeling met telmisartan, keert de bloeddruk geleidelijk terug tot de waarden voor de behandeling over een periode van verschillende dagen, zonder tekenen van reboundhypertensie.

De incidentie van droge hoest was significant lager bij patiënten behandeld met telmisartan dan bij degenen die ACE-remmers kregen in klinisch onderzoek waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct werden vergeleken.

Cardiovasculaire preventie

ONTARGET (**ON**going 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 resultaten bij 25.620 patiënten vanaf 55 jaar met een voorgeschiedenis van coronairlijden, beroerte, TIA, perifere arteriële aandoening, of type 2 diabetes mellitus gepaard met tekenen van eindorgaanschade (bv. retinopathie, linkerventrikelhypertrofie, macro- of microalbuminurie). Deze populatie loopt een hoger risico op cardiovasculaire voorvallen.

De patiënten werden gerandomiseerd naar één van de drie volgende behandelingsgroepen: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8.502), en gevolgd tijdens een gemiddelde waarnemingsperiode van 4,5 jaar.

Telmisartan vertoonde een vergelijkbaar effect als ramipril in de reductie van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, of ziekenhuisopname voor congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was vergelijkbaar in de groepen op telmisartan (16,7%) en ramipril (16,5%). De risicoverhouding (hazard ratio) voor telmisartan t.o.v. ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 - 1,10, p (niet-inferioriteit) = 0,0019 bij een marge van 1,13). De mortaliteit door alle oorzaken bedroeg respectievelijk 11,6% en 11,8% voor patiënten behandeld met telmisartan en ramipril.

Telmisartan bleek verder even doeltreffend als ramipril in het vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5% BI 0,90 - 1,08), p (niet-inferioriteit) = 0,0004], het primaire eindpunt in het referentieonderzoek HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), dat het effect van ramipril t.o.v. placebo had onderzocht.

In TRANSCEND werden voor ACE-I intolerante patiënten gerandomiseerd met verder vergelijkbare inclusiecriteria als voor ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n=2.954) of placebo (n=2.972), beide toegediend naast standaardverzorging. De gemiddelde follow-up duurde 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, of ziekenhuisopname voor

congestief hartfalen) [15,7% in de groep op telmisartan en 17,0% in de placebogroep, met een risicoverhouding van 0,92 (95% BI 0,81 - 1,05, $p = 0,22$)]. Er waren aanwijzingen voor een voordeel van telmisartan t.o.v. placebo in het vooraf gespecificeerde secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, en niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)]. Er waren geen aanwijzingen voor een voordeel voor de cardiovasculaire mortaliteit (risicoverhouding 1,03, 95% BI 0,85 - 1,24).

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

De combinatie van telmisartan met ramipril leverde geen verder voordeel op dan voor ramipril of telmisartan alleen. De cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door alle oorzaken was in absolute cijfers hoger met de combinatie. Bovendien was er een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatiearm. Daarom is het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen in deze populatie.

In het onderzoek P_{Ro}FESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) bij patiënten vanaf 50 jaar die recent een beroerte hadden doorgemaakt, werd er een toegenomen incidentie van sepsis opgemerkt voor telmisartan vergeleken met placebo, 0,70% t.o.v. 0,49% [RR 1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00 - 2,06)]. De incidentie van fatale sepsisgevallen was hoger voor patiënten die telmisartan kregen (0,33%) dan voor patiënten op placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De waargenomen toegenomen incidentie van sepsis geassocieerd met het gebruik van telmisartan kan een toevallige bevinding zijn of verband houden met een tot nog 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telmisartan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De bloeddrukverlagende effecten van twee dosissen van telmisartan werden geëvalueerd bij 76 hypertensieve patiënten, grotendeels met overgewicht van 6 tot < 18 jaar (lichaamsgewicht \geq 20 kg en \leq 120 kg, gemiddeld 74,6 kg), na inname van telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandeld) of 2 mg/kg (n = 31 behandeld) gedurende een 4 weken durende behandelingsperiode. Op het moment van de inclusie werd de aanwezigheid van secundaire hypertensie niet onderzocht. Bij sommige van de onderzochte patiënten waren de gebruikte dosissen hoger dan deze die aanbevolen worden voor de behandeling van hypertensie in de volwassen populatie, waarbij een dagelijkse dosis werd bereikt die vergelijkbaar was met de dosis van 160 mg die bij volwassenen werd getest. Na aanpassing voor leeftijdsgroepeneffecten waren de veranderingen van de gemiddelde SBD ten opzichte van de baseline (primaire doelstelling) -14,5 (1,7) mm Hg in de telmisartan 2 mg/kg groep, -9,7 (1,7) mm Hg in de telmisartan 1 mg/kg groep, en -6,0 (2,4) in de placebogroep. De aangepaste veranderingen in DBD ten opzichte van de baseline waren -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg en -3,5 (2,1) mm Hg respectievelijk. De veranderingen waren dosisafhankelijk. De veiligheidsgegevens van deze studie bij patiënten van 6 tot < 18 jaar bleken over het algemeen vergelijkbaar te zijn met deze die waargenomen werden bij volwassenen. De veiligheid van de langetermijnbehandeling van telmisartan bij kinderen en adolescenten werd niet geëvalueerd. Een toename van de eosinofielen gerapporteerd in deze patiëntenpopulatie werd niet geregistreerd bij volwassenen. De klinische betekenis en relevantie hiervan is niet bekend. Deze klinische gegevens laten niet toe om conclusies te trekken over de werkzaamheid en veiligheid van telmisartan bij hypertensieve pediatrie patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De absorptie van telmisartan is snel, hoewel de geabsorbeerde hoeveelheid varieert. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid voor telmisartan is ongeveer 50%. Als telmisartan met voedsel wordt ingenomen, varieert de afname van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC_{0-∞}) van telmisartan van ongeveer 6% (40 mg) tot ongeveer 19% (160 mg). Drie uur na toediening is de plasmaconcentratie vergelijkbaar, ongeacht of telmisartan ingenomen is op de nuchtere maag of met voedsel.

Lineariteit/non-lineariteit:

Er wordt niet verwacht dat de kleine reductie in AUC de therapeutische werkzaamheid zou verminderen. Er is geen lineair verband tussen de doses en plasmaconcentraties. De C_{max} en in mindere mate de AUC nemen disproportioneel toe bij doses boven 40 mg.

Distributie:

Telmisartan bindt voornamelijk aan plasmaproteïnen (> 99,5%), voornamelijk albumine en alfa-1 zuurglycoproteïne. Het gemiddelde schijnbare distributievolume bij evenwicht (V_{dss}) is ongeveer 500 l.

Biotransformatie:

Telmisartan wordt getransformeerd door conjugatie tot het glucuronide van de moederverbinding. Er werd geen farmacologische activiteit aangetoond voor het conjugaat.

Eliminatie:

Telmisartan is gekenmerkt door een bi-exponentiële afbraakfarmacokinetiek met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van >20 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC), neemt disproportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch relevante stapeling van telmisartan bij de aanbevolen dosis. De plasmaconcentratie was hoger bij vrouwen dan bij mannen, zonder relevante invloed op de werkzaamheid.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna uitsluitend afgevoerd via de feces, voornamelijk in onveranderde vorm. Minder dan 1% van de dosis wordt via de urine uitgescheiden. De totale plasmaklaring (Cl_{tot}) is hoog (ongeveer 1.000 ml/min) vergeleken met de leverdoorbloeding (ongeveer 1.500 ml/min).

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van twee dosissen van telmisartan werd geëvalueerd als een secundaire doelstelling bij hypertensieve patiënten (n = 57) van 6 tot < 18 jaar na inname van telmisartan 1 mg/kg of 2 mg/kg gedurende een 4 weken durende behandelingsperiode. De farmacokinetische doelstellingen omvatten onder meer de bepaling van de steady-state van telmisartan bij kinderen en adolescenten, en onderzoek naar leeftijdsgerelateerde verschillen. Hoewel de studie te klein was voor een adequate evaluatie van de farmacokinetiek bij kinderen jonger dan 12 jaar, kwamen de resultaten over het algemeen overeen met de bevindingen bij volwassenen en ze bevestigen de non-lineariteit van telmisartan, in het bijzonder voor C_{max} .

Geslacht:

Verschillen in plasmaconcentraties werden waargenomen, met respectievelijk een ongeveer 3 en 2 keer grotere C_{max} en AUC bij vrouwen dan bij mannen.

Bejaarden:

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet voor bejaarden en patiënten jonger dan 65 jaar.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte tot matige en ernstige nieraandoeningen werden verdubbelde plasmaconcentraties waargenomen. Er werden echter lagere plasmaconcentraties waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie die dialyse ondergingen. Telmisartan bindt sterk aan plasmaproteïnen bij patiënten met nierinsufficiëntie en kan niet verwijderd worden door dialyse. De eliminatiehalfwaardetijd is ongewijzigd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met leverinsufficiëntie wees op een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100%. De eliminatiehalfwaardetijd is ongewijzigd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten doses die een vergelijkbare blootstelling veroorzaakten als die in de klinische therapeutische spreiding, een afname in rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen in nierhemodynamiek (toegenomen bloedureumstikstof en creatinine), alsook een toegenomen serumkaliumspiegel bij normotensieve dieren. Bij honden werden

renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Maagmucosaletsels (erosie, ulcera of ontsteking) werden ook opgemerkt bij ratten en honden. Deze farmacologisch gemedieerde bijwerkingen, bekend uit preklinisch onderzoek met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, werden voorkomen door orale zoutsuppletie.

Bij beide soorten werden een toegenomen plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire niercellen waargenomen. Deze veranderingen, ook een klasseneffect van ACE-remmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, leken niet klinisch relevant te zijn.

Er werd geen duidelijk bewijs van een teratogeen effect waargenomen. Bij toxische doses telmisartan werd echter een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen, zoals lager lichaamsgewicht en vertraagde opening van het oog waargenomen.

Er waren geen aanwijzingen voor mutageniciteit en relevante clastogene activiteit in *in vitro* onderzoek en geen tekenen van carcinogeniciteit bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

mannitol
meglumine
sorbitol (E420)
povidon (K-90)
natriumhydroxide
hypromellose
magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na de eerste keer openen:

Fles
6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Al/Al)

Verpakkingsgrootten:

40 mg:

Verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten

80 mg:

Verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten

Multiverpakkingen met 98 (2 pakken van 49) tabletten

Fles (HDPE) met witte schroefdop (PP)

Verpakkingsgrootten:

100 tabletten

500 tabletten (alleen voor ziekenhuisgebruik)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Bijzondere voorzorgen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

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

Telmisartan Teva Generics 40 mg tabletten (blisterverpakking): BE433553

Telmisartan Teva Generics 40 mg tabletten (fles): BE433562

Telmisartan Teva Generics 80 mg tabletten (blisterverpakking): BE433571

Telmisartan Teva Generics 80 mg tabletten (fles): BE433587

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2013.

Datum van laatste verlenging: 22/06/2018.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 12/2020.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 12/2020