

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan Viatris 20 mg tabletten
Telmisartan Viatris 40 mg tabletten
Telmisartan Viatris 80 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Telmisartan Viatris 20 mg tabletten
Elke tablet bevat 20 mg telmisartan.

Telmisartan Viatris 40 mg tabletten
Elke tablet bevat 40 mg telmisartan.

Telmisartan Viatris 80 mg tabletten
Elke tablet bevat 80 mg telmisartan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Telmisartan Viatris 20 mg tabletten: Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten van 7 mm met schuine randen, aan één kant bedrukt met 'TN | 20' en aan de andere kant met 'M'.

Telmisartan Viatris 40 mg tabletten: Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe tabletten van 12 mm x 5,9 mm aan één kant bedrukt met 'TN40' en aan de andere kant met 'M'.

Telmisartan Viatris 80 mg tabletten: Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe tabletten van 16,2 mm x 7,95 mm aan één kant bedrukt met 'TN80' en aan de andere kant met 'M'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Cardiovasculaire preventie

Verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:

- een manifeste atherotrombotische cardiovasculaire aandoening (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, CVA of perifere arterieel lijden) of
- type 2-diabetes mellitus met gedocumenteerde eindorgaanbeschadiging.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van essentiële hypertensie

De gebruikelijke doeltreffende dosering is 40 mg eenmaal per dag. Sommige patiënten vinden al baat bij een dagdosering van 20 mg. Als de streefbloeddruk niet wordt bereikt, kan de dosering van telmisartan worden verhoogd tot een maximum van 80 mg eenmaal per dag. Ook kan telmisartan worden gebruikt in combinatie met thiazidediuretica zoals hydrochloorthiazide, dat in combinatie met telmisartan een additief bloeddrukverlagend effect heeft. Als wordt overwogen om de dosering te verhogen, moet voor ogen worden gehouden dat het maximale bloeddrukverlagende effect doorgaans wordt bereikt vier tot acht weken na de start van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Cardiovasculaire preventie

De aanbevolen dosering is 80 mg eenmaal per dag. Het is niet bekend of doseringen lager dan 80 mg telmisartan doeltreffend zijn bij het verlagen van de cardiovasculaire morbiditeit.

Bij het starten van een behandeling met telmisartan om de cardiovasculaire morbiditeit te verlagen, wordt een nauwgezette controle van de bloeddruk aanbevolen en eventueel moeten de geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen, worden aangepast.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of hemodialysepatiënten. Bij deze patiënten wordt een lagere startdosering van 20 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4). De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Oudere mensen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de doeltreffendheid van telmisartan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn 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 tabletten zijn bestemd voor orale toediening eenmaal per dag en moeten worden ingenomen met vloeistof, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Obstructie van de galwegen
- Ernstige leverinsufficiëntie

Het gelijktijdig gebruik van Telmisartan Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (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 worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, 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 mag niet worden gegeven aan patiënten met cholestase, obstructie van de galwegen of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3), omdat telmisartan grotendeels via de gal wordt geëlimineerd. Bij deze patiënten zal de hepatische klaring van telmisartan allicht verminderd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van telmisartan bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de slagader van één enkele functionerende nier worden behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Als telmisartan wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt een periodieke monitoring van de serumspiegels van kalium en creatinine aanbevolen. Er is geen ervaring met toediening van telmisartan bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie kan optreden, vooral na de eerste dosis van telmisartan, bij patiënten met een volume- en/of natriumdepletie als gevolg van een krachtige behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten worden gecorrigeerd vóór toediening van telmisartan. Volume- en/of natriumdepletie moeten worden gecorrigeerd vóór 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.

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

Andere situaties met stimulering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie vooral afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is een behandeling met

geneesmiddelen die dat systeem beïnvloeden, zoals telmisartan, geassocieerd met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of zelden acute nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.8).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen doorgaans niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van telmisartan niet aanbevolen.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een aorta- of mitralisklepstenose of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Diabetespatiënten die met insuline of antidiabetica worden behandeld

Bij deze patiënten kan hypoglykemie optreden als ze met telmisartan worden behandeld. Daarom moet bij deze patiënten worden overwogen om de glykemie op gepaste wijze te controleren. Indien geïndiceerd kan het nodig zijn de dosis van insuline of antidiabetica aan te passen.

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Bij ouderen, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met diabetes, patiënten die tevens andere geneesmiddelen krijgen die het kaliumgehalte kunnen verhogen, en/of patiënten met intercurrerende problemen kan de hyperkaliëmie fataal zijn.

Voor concomitant gebruik van geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem in overweging wordt genomen, moet de risicobatenverhouding worden geëvalueerd.

De belangrijkste risicofactoren voor hyperkaliëmie die in beschouwing moeten worden genomen, zijn:

- Diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)
- Combinatie met een of meer andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische klassen van geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken zijn zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (ciclosporine en tacrolimus) en trimethoprim
- Intercurrerende problemen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose, verergering van de nierfunctie, plotselinge verergering van de renale toestand (bv. infectieziekten), cellyse (bv. acute ischemie van een lidmaat, rhabdomyolyse, uitgebreid trauma).

Nauwgezette controle van het serumkalium bij risicopatiënten wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Net als remmers van het angiotensineconverterende enzym zijn telmisartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten blijkbaar minder doeltreffend in het verlagen van de bloeddruk bij zwarte mensen dan bij niet-zwarte, mogelijk wegens de hogere prevalentie van een lage reninestatus bij zwarten met hypertensie.

Andere

Net als met alle antihypertensiva kan een te sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemisch hartlijden of ischemisch cardiovasculair lijden resulteren in een myocardinfarct of CVA.

Telmisartan Viatris bevat natrium

Telmisartan Viatris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 spiegel binnen het therapeutisch bereik 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 (zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (ciclosporine en tacrolimus) en trimethoprim.

Het optreden van hyperkaliëmie hangt af van begeleidende risicofactoren. Het risico stijgt met de bovenvermelde therapeutische combinaties. Het risico is bijzonder hoog bij combinatie met kaliumsparende diuretica en bij combinatie met zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten. Een combinatie met ACE-remmers of NSAID's bijvoorbeeld houdt een lager risico in, op voorwaarde dat de voorzorgen bij het gebruik strikt worden gevolgd.

Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen

Kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten zoals telmisartan verminderen het door diuretica veroorzaakte kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangingsmiddelen, kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Als concomitant gebruik geïndiceerd is wegens gedocumenteerde hypokaliëmie, moeten ze met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt en met frequente controle van het serumkalium.

Lithium

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en lithiumtoxiciteit zijn gemeld bij concomitante toediening van lithium en remmers van het angiotensineconverterende enzym of angiotensine II-receptorantagonisten waaronder telmisartan. Als gebruik van de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Concomitant gebruik waarbij voorzichtigheid geboden is

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten en geneesmiddelen die het cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie met mogelijk acute nierinsufficiëntie, die gewoonlijk reversibel is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van de combinatie, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende vocht krijgen en er moet aan worden gedacht om de nierfunctie te controleren na de start van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

In één studie leidde gelijktijdige toediening van telmisartan en ramipril tot een stijging tot 2,5 maal van de AUC_{0-24} en de C_{max} van ramipril en ramiprilaat. De klinische relevantie van die observatie is niet bekend.

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Een voorafgaande behandeling met diuretica in hoge dosering, zoals furosemide (lisdiureticum) en hydrochloorthiazide (thiazidediureticum), kan resulteren in volumedepletie en een risico op hypotensie als een behandeling met telmisartan wordt gestart.

Rekening mee houden bij concomitant gebruik

Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van telmisartan kan toenemen bij concomitant gebruik van 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 grond van hun farmacologische eigenschappen is te verwachten dat volgende geneesmiddelen de bloeddrukverlagende effecten van alle antihypertensiva waaronder ook telmisartan, kunnen versterken: baclofen, amifostine. Orthostatische hypotensie kan worden verergerd door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

Corticosteroïden (systemische weg)

Vermindering van het antihypertensieve effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten wordt 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 het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Er zijn geen gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten, maar er zou een soortgelijk risico kunnen zijn met deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij verdere behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, 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 tijdens het tweede en het derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

In geval van blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeders angiotensine II-receptorantagonisten hebben ingenomen, moeten zorgvuldig worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van telmisartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt Telmisartan Viatrix niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

In preklinische studies werden geen effecten van telmisartan op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien.

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

Bij het rijden met een voertuig of het bedienen van machines moet er rekening worden gehouden dat af en toe duizeligheid of sufheid kunnen optreden bij inname van antihypertensiva, zoals Telmisartan Viatrix.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen omvatten anafylactische reactie en angio-oedeem, die zelden optreden (bij $\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$), en acuut nierfalen.

In gecontroleerde studies was de totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die wegens hypertensie werden behandeld met telmisartan (41,4 %) gewoonlijk vergelijkbaar met die in de placebogroep (43,9 %). De incidentie van bijwerkingen was niet dosisgebonden en correleerde niet met het geslacht, de leeftijd of het ras van de patiënten. Het veiligheidsprofiel van telmisartan bij patiënten die werden behandeld om de cardiovasculaire morbiditeit te verlagen, was consistent met het profiel bij patiënten met hypertensie.

De onderstaande bijwerkingen zijn afkomstig van gecontroleerde klinische studies bij patiënten die werden behandeld wegens hypertensie, en van postmarketingmeldingen. De lijst vermeldt ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting van de behandeling in drie lange termijn klinische studies met in totaal 21.642 patiënten die gedurende hoogstens zes jaar werden behandeld met telmisartan om de cardiovasculaire morbiditeit te verlagen.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10\ 000$).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen opgesomd in dalende volgorde van ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Urineweginfectie met inbegrip van cystitis, bovenste luchtweginfectie waaronder faryngitis en sinusitis
Zelden: Sepsis met inbegrip van fatale afloop¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reactie, overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetespatiënten)

Psychische stoornissen

Soms: Insomnia, depressie
Zelden: Angst

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Syncope
Zelden: Slaperigheid

Oogaandoeningen

Zelden: Gezichtsstoornis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie
Zelden: Tachycardie

Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie², orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu, hoest
Zeer zelden: Interstitieel longlijden⁴

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken

Zelden: Droge mond, maaglast, dysgeusie

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Abnormale leverfunctie/leveraandoening³

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Pruritus, hyperhidrose, rash

Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erytheem, urticaria, medicamenteuze huiduitslag, toxische huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Rugpijn (bv. ischias), spierspasmen, spierpijn

Zelden: Gewrichtspijn, pijn in extremiteiten, peespijn (tendinitisachtige symptomen)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Nierinsufficiëntie met inbegrip van acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn in de borstkas, asthenie (zwakte)

Zelden: Griepachtige aandoening

Onderzoeken

Soms: Verhoogd bloedcreatinine

Zelden: Gedaald hemoglobinegehalte, verhoogde bloedspiegel van urinezuur, verhoogde leverenzymen, verhoogde bloedspiegel van creatinefosfokinase

1, 2, 3, 4: voor verdere beschrijvingen zie de sub-rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Sepsis

In de PRoFESS-studie was de incidentie van sepsis hoger in de telmisartangroep dan in de placebogroep. Dat kan een toevallige bevinding zijn of te wijten zijn aan een mechanisme dat nog niet bekend is (zie rubriek 5.1).

Hypotensie

Gemeld als vaak voorkomend bij patiënten met een gecontroleerde bloeddruk die werden behandeld met telmisartan boven op een standaardbehandeling om de cardiovasculaire morbiditeit te verlagen.

Abnormale leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van abnormale leverfunctie/leveraandoening die optraden na het in de handel brengen, traden op bij Japanse patiënten. Japanse patiënten lopen een hoger risico op dergelijke bijwerkingen.

Interstitieel longlijden

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van interstitieel longlijden die een verband in de tijd vertoonden met inname van telmisartan. Een oorzakelijk verband werd echter niet aangetoond.

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

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie over overdosering bij de mens.

Symptomen: De belangrijkste tekenen van telmisartanoverdosering waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, verhoogd serumcreatinine en acute nierinsufficiëntie zijn eveneens gemeld.

Behandeling: Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt moet zorgvuldig worden gevolgd en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd die is verlopen sinds de ingestie, en de ernst van de symptomen. Aanbevolen maatregelen zijn braken opwekken en/of maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. De serumelektrolyten en het creatinine moeten vaak worden bepaald. Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in rugligging worden gelegd en moeten snel zout en vocht worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-receptorantagonisten, enkelvoudig, ATC-code: C09CA07.

Werkingsmechanisme

Telmisartan is een per os actieve en specifieke antagonist van de angiotensine II-receptor (type AT₁). Telmisartan verdringt angiotensine II met zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT₁-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan heeft geen partiële agonistische werking op de AT₁-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT₁-receptor. De binding houdt lang aan. Telmisartan vertoont geen affiniteit voor andere receptoren zoals AT₂ of andere, minder bekende AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend en het effect van mogelijke overstimulering van deze receptoren door angiotensine II, waarvan de spiegels stijgen onder telmisartan, is evenmin bekend. Telmisartan verlaagt de plasmaaldosteronspiegel. Telmisartan remt renine in humaan plasma niet en blokkeert de ionenkanalen niet. Telmisartan remt het angiotensineconverterende enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt, niet. Daarom wordt geen potentiëring van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen verwacht.

Bij de mens remt een dosis van 80 mg telmisartan de door angiotensine II veroorzaakte bloeddrukstijging vrijwel volledig. Het remmende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog meetbaar na 48 uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste dosis van telmisartan wordt de bloeddrukverlagende werking geleidelijk duidelijk binnen 3 uur. De maximale daling van de bloeddruk wordt doorgaans bereikt 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en houdt aan bij een langetermijnbehandeling.

Het bloeddrukverlagende effect blijft constant gedurende 24 uur na toediening, ook tijdens de laatste 4 uur voor de volgende dosis, zoals is aangetoond door ambulante bloeddrukmetingen. Dat wordt bevestigd door de dal-piekverhoudingen, die consistent hoger waren dan ongeveer 80% na toediening van 40 en 80 mg telmisartan in placebogecontroleerde klinische studies. Er lijkt een trend te zijn tot een dosisgerelateerd effect op de tijd tot herstel van de initiële systolische bloeddruk (SBD). De gegevens over de diastolische bloeddruk (DBD) zijn inconsistent wat dat betreft.

Bij patiënten met hypertensie verlaagt telmisartan de systolische en de diastolische bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie. Het is nog niet bekend in hoeverre de diuretische en natriuretische effecten van telmisartan bijdragen tot zijn bloeddrukverlagende werking. De bloeddrukverlagende werking van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen van antihypertensiva (zoals is aangetoond in klinische studies waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Bij plotselinge stopzetting van een behandeling met telmisartan stijgt de bloeddruk over een periode van enkele dagen weer geleidelijk tot de waarden van voor de behandeling zonder aanwijzingen van reboundhypertensie.

De incidentie van droge hoest was significant lager bij de patiënten die werden behandeld met telmisartan, dan bij de patiënten die remmers van het angiotensineconverterende enzym kregen, in klinische studies waarin beide antihypertensiva direct werden vergeleken.

Cardiovasculaire preventie

In de **ONTARGET**-studie (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) werden de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire uitkomstmaten onderzocht bij 25.620 patiënten van 55 jaar of ouder met een geschiedenis van coronair lijden, CVA, TIA, perifere arterieel lijden of type 2-diabetes mellitus met tekenen van eindorgaanaantasting (bv. retinopathie, linkerventrikelhypertrofie, macro- of microalbuminurie), een populatie die een risico loopt op cardiovasculaire complicaties.

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

Het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen daalde in dezelfde mate met telmisartan als met ramipril. De incidentie van het primaire eindpunt was vergelijkbaar in de telmisartangroep (16,7%) en de ramiprilgroep (16,5%). De hazardratio van telmisartan vs. ramipril was 1,01 (97,5 % BI 0,93 - 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 bij een

marge van 1,13). De totale mortaliteit bedroeg 11,6% in de telmisartangroep en 11,8% in de ramiprilgroep.

Telmisartan was even doeltreffend als ramipril op het vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08), p (non-inferioriteit) = 0,0004], het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (**H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), waarin het effect van ramipril werd onderzocht versus een placebo.

In de TRANSCEND-studie werden patiënten die ACE-remmers niet verdroegen, maar met voorts soortgelijke inclusiecriteria als in de ONTARGET-studie gerandomiseerd naar telmisartan 80 mg ($n=2.954$) of een placebo ($n=2.972$) boven op de standaardbehandeling. De follow-up duurde gemiddeld 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen significant verschil waargenomen in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) [15,7 % in de telmisartangroep en 17,0 % in de placebogroep met een hazard ratio van 0,92 (95 % BI 0,81 - 1,05, $p = 0,22$)]. Telmisartan had een beter effect op het vooraf gespecificeerde secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA dan de placebo [0,87 (95 % BI 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)]. Er waren geen aanwijzingen van een gunstig effect op de cardiovasculaire mortaliteit (hazardratio 1,03, 95 % BI 0,85 - 1,24).

Hoest en angio-oedeem werden minder vaak gemeld door de patiënten die werden behandeld met telmisartan, dan door de patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gemeld met telmisartan.

De combinatie van telmisartan en ramipril had geen extra voordeel dan ramipril of telmisartan alleen. De cardiovasculaire mortaliteit en de totale mortaliteit waren numeriek hoger met de combinatie. Bovendien was er een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierinsufficiëntie, hypotensie en syncope in de combinatiegroep. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril in die populatie niet aanbevolen.

In de PRoFESS-studie ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes") bij patiënten van 50 jaar en ouder die recentelijk een CVA hadden doorgemaakt, werd een hogere incidentie van sepsis waargenomen in de telmisartangroep dan in de placebogroep: 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,00 - 2,06)]; de incidentie van gevallen van fatale sepsis was hoger bij de patiënten die telmisartan innamen (0,33%), dan bij de patiënten die de placebo innamen (0,16%) [RR 2,07 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De waargenomen verhoogde incidentie van sepsis bij gebruik van telmisartan zou een toevallige bevinding kunnen zijn of zou te wijten kunnen zijn aan een mechanisme dat nog niet bekend is.

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. Voor meer gedetailleerde informatie zie hierboven onder de hoofding "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 de werkzaamheid van telmisartan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond.

De bloeddrukverlagende effecten van 2 doseringen van telmisartan werden onderzocht bij 76 hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot <18 jaar die meestal overgewicht hadden (lichaamsgewicht ≥ 20 kg en ≤ 120 kg, gemiddelde 74,6 kg). De patiënten kregen gedurende 4 weken telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandeld) of 2 mg/kg (n = 31 behandeld). Bij inclusie werd het bestaan van secundaire hypertensie niet nagegaan. Bij sommige van de onderzochte patiënten waren de gebruikte doses hoger dan de doses die worden aanbevolen voor de behandeling van hypertensie bij volwassenen. De hoogste dagdoses waren vergelijkbaar met 160 mg, de dosis die getest werd bij volwassenen. Na correctie voor effecten van de leeftijdsgroep bedroegen de gemiddelde veranderingen van de SBD ten opzichte van de beginwaarde (primaire doelstelling) -14,5 (1,7) mm Hg in de groep met telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg in de groep met telmisartan 1 mg/kg en -6,0 (2,4) in de placebogroep. De gecorrigeerde veranderingen van de DBD ten opzichte van de beginwaarde bedroegen respectievelijk -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg en -3,5 (2,1) mm Hg. De verandering was dosisafhankelijk. De gegevens over de veiligheid uit deze studie bij kinderen tussen 6 en 18 jaar lijken over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen. De veiligheid van een langetermijnbehandeling met telmisartan bij kinderen en adolescenten werd niet onderzocht.

De stijging van het aantal eosinofielen die in deze patiëntenpopulatie werd gemeld, werd niet gezien bij volwassenen. Het klinische belang en de klinische relevantie ervan is onbekend.

Aan de hand van deze klinische gegevens kunnen geen conclusies worden getrokken over de werkzaamheid en de veiligheid van telmisartan bij pediatrische patiënten met hypertensie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van telmisartan verloopt snel, hoewel de geabsorbeerde hoeveelheid kan variëren. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan is ongeveer 50%. Als telmisartan wordt ingenomen met voedsel, varieert de daling van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve ($AUC_{0-\infty}$) van telmisartan van ongeveer 6 % (40 mg

dosis) tot ongeveer 19 % (160 mg dosis). Drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een nuchtere maag of met voedsel vergelijkbaar.

Lineariteit/non-lineariteit

De kleine daling van de AUC zal naar verwachting niet leiden tot een daling van de therapeutische doeltreffendheid. Er is geen lineaire relatie tussen de dosering en de plasmaconcentraties. De C_{max} en in mindere mate de AUC stijgen onevenredig bij toediening van doseringen hoger dan 40 mg.

Distributie

Telmisartan bindt sterk aan plasmaproteïnen (> 99,5%), vooral aan albumine en alfa-1 zure glycoproteïne. Het gemiddelde schijnbare distributievolume in evenwichtstoestand (V_{dss}) is ongeveer 500 l.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Telmisartan vertoont een bi-exponentiële eliminatiefarmacokinetiek met een terminale eliminatiehalfwaardetijd > 20 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en in mindere mate de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (AUC) stijgen onevenredig met de dosering. Er zijn geen aanwijzingen van klinisch relevante accumulatie van telmisartan bij inname in de aanbevolen dosering. De plasmaconcentraties waren hoger bij vrouwen dan bij mannen zonder relevante invloed op de doeltreffendheid.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna uitsluitend uitgescheiden via de feces, vooral als onveranderde verbinding. De cumulatieve urinaire excretie is < 1% van de dosis. De totale plasmaklaring (Cl_{tot}) is hoog (ongeveer 1.000 ml/min) in vergelijking met de doorbloeding van de lever (ongeveer 1.500 ml/min).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van twee doseringen van telmisartan werd onderzocht als secundaire doelstelling bij hypertensieve patiënten (n = 57) in de leeftijd van 6 tot 18 jaar die gedurende vier weken telmisartan 1 mg/kg of 2 mg/kg hadden ingenomen. De farmacokinetische doelstellingen omvatten de bepaling van de evenwichtstoestand van telmisartan bij kinderen en adolescenten en onderzoek van leeftijdsgebonden verschillen. Hoewel de studie te klein was om de farmacokinetiek bij kinderen jonger dan 12 jaar op betekenisvolle wijze te bepalen, kwamen de resultaten over het algemeen overeen met die bij volwassenen en bevestigden ze de niet-lineariteit van telmisartan, met name voor de C_{max} .

Geslacht

Er werden verschillen in de plasmaconcentratie waargenomen, waarbij de C_{max} en de AUC respectievelijk ongeveer 3- en 2-maal hoger waren bij vrouwen dan bij mannen.

Oudere patiënten

Er is geen verschil in farmacokinetiek van telmisartan tussen ouderen en mensen die jonger zijn dan 65 jaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige en ernstige nierinsufficiëntie is een verdubbeling van de plasmaconcentraties waargenomen. Maar lagere plasmaconcentraties werden waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie in dialyse. Telmisartan is sterk

eiwitgebonden bij patiënten met nierinsufficiëntie en kan niet worden verwijderd door dialyse. De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie is een toename van de absolute biologische beschikbaarheid met bijna 100% waargenomen. De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten doseringen die een soortgelijk blootstellingsniveau gaven als de klinische blootstellingsniveaus, een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen van de renale hemodynamiek (stijging van ureum en creatinine in het bloed) en een verhoogd serumkalium bij normotensieve dieren. Bij honden zijn dilatatie en atrofie van de niertubuli waargenomen. Bij ratten en honden zijn ook letsels van het maagslijmvlies (erosie, ulcera of ontsteking) waargenomen. Deze farmacologisch gemedieerde bijwerkingen, die al bekend waren uit preklinisch veiligheidsonderzoek met remmers van het angiotensineconverterende enzym en angiotensine II-receptorantagonisten, werden voorkomen door orale zoutsupplementen.

Bij beide diersoorten zijn een verhoogde plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook een klasse-effect van remmers van het angiotensineconverterende enzym en andere angiotensine II-receptorantagonisten, blijken klinisch niet significant te zijn.

Geen duidelijke aanwijzingen van een teratogeen effect zijn vastgesteld, maar in toxische dosissen van telmisartan is echter een nadelig effect op de postnatale ontwikkeling van de jongen, zoals een lager lichaamsgewicht en tragere opening van de ogen vastgesteld.

Er waren geen aanwijzingen van mutageniciteit en relevante clastogene activiteit in *in-vitro* studies en er waren geen aanwijzingen van carcinogeen potentieel bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Povidon (K-30)
Meglumine
Natriumhydroxide
Mannitol (SD 200) (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met polypropyleen dop met droogmiddel
Verpakkingsgrootten: 56, 60, 84, 90, 98, 280, 500, 1000 tabletten

OPA/Alu/PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in kartonnen dozen
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten. Kalenderverpakking van 28 tabletten. Multiblisterverpakking met 98 (2 pakken van 49) tabletten voor 80 mg alleen.

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE:

Telmisartan Viatrix 20 mg tabletten:

Blisterverpakking: BE411485

Fles: BE411494

Telmisartan Viatrix 40 mg tabletten:

Blisterverpakking: BE411503

Fles: BE411512

Telmisartan Viatrix 80 mg tabletten:

Blisterverpakking: BE411521

Fles: BE411537

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2012

Datum van laatste verlenging: 12/01/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Goedkeuringsdatum: 05/2023