

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan EG 20 mg filmomhulde tabletten

Telmisartan EG 40 mg filmomhulde tabletten

Telmisartan EG 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg telmisartan

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 108,675 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 217,35 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 434,70 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele cirkelvormige filmomhulde tabletten met '20' gegraveerd op één zijde en 'T' gegraveerd op de andere zijde.

Gele capsulevormige filmomhulde tabletten met '40' gegraveerd op één zijde en 'T' gegraveerd op de andere zijde.

Gele capsulevormige filmomhulde tabletten met '80' gegraveerd op één zijde en 'T' gegraveerd op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Cardiovasculaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met:

- i) manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte of perifere vaatlijden) of
- ii) type 2-diabetes-mellitus met gedocumenteerde eindorgaanschade.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van essentiële hypertensie

De doorgaans effectieve dosering bedraagt 40 mg eenmaal daags. Sommige patiënten hebben al voldoende baat bij een dagelijkse dosering van 20 mg. In gevallen waar de gewenste bloeddruk niet wordt bereikt, kan de dosis telmisartan worden verhoogd tot een maximum van 80 mg eenmaal per dag. Als alternatief kan telmisartan worden gebruikt in combinatie met diuretica van het thiazide-type zoals hydrochloorthiazide, waarvan is aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met telmisartan. Wanneer een verhoging van de dosering overwogen wordt, dient gerealiseerd te worden dat het maximale antihypertensieve effect over het algemeen vier tot acht weken na de aanvang 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 effectief zijn in het verlagen van cardiovasculaire morbiditeit.

Bij het starten van de behandeling met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit wordt aanbevolen nauwgezet de bloeddruk te controleren en zo nodig kan aanpassing van bloeddrukverlagende medicatie noodzakelijk zijn.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. De ervaring opgedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of bij hemodialysepatiënten is beperkt. Een lagere startdosis van 20 mg wordt aangeraden voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan 40 mg (zie rubriek 4.4).

Oudere personen

Aanpassing van de dosering bij oudere personen is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Telmisartan EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Telmisartan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor telmisartan 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)
- talwegobstructies
- ernstige leverinsufficiëntie
- het gelijktijdig gebruik van Telmisartan EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. De behandeling van patiënten die een zwangerschap plannen moet vervangen worden door een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie

Telmisartan EG dient niet te worden gegeven 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. Telmisartan EG dient alleen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie.

Renovasculaire hypertensie

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Bij gebruik van Telmisartan EG bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een periodieke controle van kalium- en creatinineserumspiegels aanbevolen. Er is geen ervaring met het toedienen van Telmisartan EG aan patiënten met een recente niertransplantatie.

Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis van Telmisartan EG, 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 vóór toediening van Telmisartan EG gecorrigeerd te worden. Volume- en/of natriumdepleties dienen vóór toediening van Telmisartan EG gecorrigeerd te worden.

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.

Overige condities met stimulatie van het renineangiotensinealdosteronsysteem

Bij patiënten wier vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renineangiotensinealdosteronsysteem afhankelijk zijn (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die

dit systeem beïnvloeden, zoals telmisartan, geassocieerd 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 wordt daarom niet aanbevolen.

Aorta en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Diabetespatiënten behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten kan hypoglykemie voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan. Daarom moet eraan gedacht worden de bloedglucose goed op te volgen bij deze patiënten; indien geïndiceerd, kan een aanpassing van de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn.

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het renineangiotensinealdosteronsysteem beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Bij oudere personen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen, en/of bij patiënten met onderliggende aandoeningen kan hyperkaliëmie fataal zijn.

Vooraleer het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het renineangiotensinealdosteronsysteem beïnvloeden te overwegen, moet een risicobatenanalyse gemaakt worden.

De belangrijkste risicofactoren voor hyperkaliëmie waarmee rekening gehouden moet worden zijn:

- diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, leeftijd (> 70 jaar)
- combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het renineangiotensinealdosteronsysteem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische groepen van geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken zijn zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (ciclosporine of tacrolimus) en trimetoprim.
- onderliggende aandoeningen, in het bijzonder dehydratie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bv. infectieuze aandoeningen), celafbraak (bijv. acute ledemaatishemie, rabdomyolyse, uitgebreid letsel).

Het nauwgezet in de gaten houden van het serumkalium van risicopatiënten wordt aangeraden (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Zoals ook bij angiotensine converterende enzym (ACE)-remmers is waargenomen, zijn telmisartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten duidelijk minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij mensen van het zwarte ras dan bij andere rassen, mogelijk door de hogere prevalentie van lagere renineconcentraties bij de hypertensieve populatie van het zwarte ras.

Overige

Zoals geldt voor alle antihypertensieve middelen kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen resulteren in een myocardinfarct of een beroerte.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Telmisartan kan hyperkaliëmie veroorzaken, net als andere geneesmiddelen die werken op het renineangiotensinealdosteronsysteem (zie rubriek 4.4). Het risico kan vergroot worden als telmisartan gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen die ook hyperkaliëmie kunnen veroorzaken (zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's inclusief selectieve COX 2-remmers), heparine, immunosuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimetoprim).

Het optreden van hyperkaliëmie is afhankelijk van samenhangende risicofactoren. Het risico is verhoogd in geval van de bovengenoemde combinatiebehandelingen. Het risico is in het bijzonder verhoogd bij de combinatie met kaliumsparende diuretica en bij gecombineerd gebruik van zoutvervangers die kalium bevatten. Een combinatie met ACE-remmers of NSAID's levert bijvoorbeeld minder risico op, vooropgesteld dat de veiligheidsmaatregelen voor gebruik strikt in acht genomen worden.

Gelijktijdig gebruik niet aan te raden

Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten zoals telmisartan, verminderen diureticageïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen, of kalium bevattende zoutvervangers kunnen tot een significante stijging van het serumkalium leiden.

Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is wegens aangetoonde hypokaliëmie dient dit voorzichtig te gebeuren en moet het serumkalium vaak gecontroleerd worden.

Lithium

Reversibele stijgingen van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit werden waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, inclusief telmisartan. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te volgen.

Pas op bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bijv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX 2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere personen met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en een middel dat cyclo-oxygenase remt, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, wat meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij oudere personen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

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

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Voorgaande behandeling met hoge doseringen diuretica zoals furosemide (lisdiureticum) en hydrochloorthiazide (thiazidediureticum) kan resulteren in volumedepletie en in een risico op hypotensie wanneer een behandeling met telmisartan gestart wordt.

In overweging te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensieve middelen

Het bloeddrukverlagende effect van telmisartan kan vergroot worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensieve geneesmiddelen.

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).

Gebaseerd op hun farmacologische eigenschappen is te verwachten dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect van alle antihypertensiva, inclusief telmisartan, potentiëren: Baclofen, amifostine. Verder kan orthostatische hypotensie verergerd worden door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

Corticosteroïden (systemische route)

Afname van het antihypertensieve effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Bij patiënten die een zwangerschap plannen moet de behandeling vervangen worden door een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistentherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren bij de mens (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen wier moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Telmisartan EG bij het geven van borstvoeding, wordt Telmisartan EG niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer een voertuig wordt bestuurd of een machine wordt bediend, dient er rekening mee te worden gehouden dat bij een behandeling van hoge bloeddruk soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan (41,4%) was doorgaans vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de placebogecontroleerde studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie. De incidentie van de bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosis en liet geen correlatie zien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

Het veiligheidsprofiel van telmisartan bij patiënten die werden behandeld voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit kwam overeen met het veiligheidsprofiel bij patiënten met hypertensie.

De bijwerkingen hieronder weergegeven werden verzameld uit alle klinische studies bij patiënten die werden behandeld met telmisartan voor hypertensie en uit postmarketingrapporten. Het overzicht bevat ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling gerapporteerd in drie klinische langetermijnstudies met 21.642 patiënten die behandeld werden met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar.

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

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: urinewegsinfectie inclusief cystitis; bovenste luchtweginfectie inclusief faryngitis en sinusitis

Zelden: sepsis waaronder met fatale afloop¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie

Zelden: eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reactie, overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hyperkaliëmie

Zelden: hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid, depressie,

Zelden: angst

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: syncope

Zelden: slaperigheid

Oogaandoeningen

Zelden: verstoord zicht

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 longziekte⁴

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken

Zelden: droge mond, maagklachten

Lever- en galaandoeningen

Zelden: abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever³

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, hyperhidrosis, uitslag

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

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: rugpijn (bv. sciatica), spierkrampen, myalgie

Zelden: artralgie, pijn in ledematen, pijn aan de pezen (tendinitisachtige symptomen)

Nier- en urinewegenaandoeningen

Soms: verminderde werking van de nieren, inclusief acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: pijn op de borst, asthenie (zwakte)

Zelden: griepachtige verschijnselen

Onderzoeken

Soms: verhoogde bloedwaarden van creatinine

Zelden: verlaagd hemoglobine, verhoogde bloedwaarden van urinezuur, leverenzymen en creatinefosfokinase

^{1,2,3,4}: voor verdere beschrijvingen, zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Sepsis

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

Hypotensie

Deze bijwerking werd gerapporteerd als vaak voorkomend bij patiënten met gereguleerde bloeddruk die behandeld werden met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit bovenop de standaardzorg.

Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever

De meeste gevallen van abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever tijdens postmarketinggebruik traden op bij patiënten van Japanse afkomst. Patiënten van Japanse afkomst hebben meer kans deze bijwerkingen te ervaren.

Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte werden gemeld tijdens postmarketinggebruik in tijdelijke associatie met de inname van telmisartan. Een causaal verband werd echter niet 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering bij de mens.

Symptomen

De duidelijkste verschijnselen van overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, toename van serumcreatinine en acuut nierfalen werden ook gerapporteerd.

Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig gevolgd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbaar maatregelen zijn onder andere het laten braken en/of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol 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 dienen zout en volumesuppletie snel te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal werkende en specifieke angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT₁-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan

vertoont geen partieel agonisme op de AT₁-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT₁-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT₂ 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 of blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine converterende enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten. Bij de mens blokkeerde een dosis van 80 mg telmisartan bijna volledig de door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhoging. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste toediening van telmisartan wordt het antihypertensieve effect geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale reductie van de bloeddruk wordt over het algemeen 4 tot 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en blijft tijdens langdurige therapie behouden.

Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering zoals aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door de ratio's tussen dal- en piekconcentraties die in placebo gecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 en 80 mg telmisartan consistent boven de 80% waren. Er bestaat een duidelijke trend van een relatie tussen de dosering en de hersteltijd tot de uitgangswaarde van de systolische bloeddruk. Data betreffende de diastolische bloeddruk zijn vanuit dit oogpunt inconsistent.

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. De mate waarin de diuretische en natriuretische effecten van het geneesmiddel bijdragen tot de hypotensieve activiteit van het geneesmiddel, moet nog worden vastgesteld. 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).

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 die met telmisartan werden behandeld dan bij diegenen die ACE-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct vergeleken werden.

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 eindpunten bij 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, beroerte, TIA, perifere vaatlijden, of type 2-diabetes-mellitus met bewezen eindorgaanschade (bijv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macro- of microalbuminurie), dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden in één 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 hartinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk in de groep behandeld met telmisartan (16,7%) en 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 totale mortaliteitscijfer was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op de vooraf vastgestelde secundaire eindpunten, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], op 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 in andere opzichten vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET op telmisartan 80 mg ($n=2954$) of placebo ($n=2972$), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur voor follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van de primaire samengestelde eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- en 17,0% in de placebogroepen met een hazard ratio van 0,92 (95% BI 0,81 – 1,05, $p = 0,22$)]. Er werd aangetoond dat telmisartan een voordeel heeft ten opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde tweede samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00, $p = 0,048$)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt op 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 alle andere oorzaken van mortaliteit waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatiearm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het klinisch 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 sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die met telmisartan werden behandeld (0,33 %) vs. patiënten die met placebo werden behandeld (0,16 %) [RR 2,07 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De toegenomen frequentie van sepsis die werd waargenomen bij gebruik van telmisartan kan berusten op toeval of 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. 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Telmisartan wordt snel geabsorbeerd maar de hoeveelheid die geabsorbeerd wordt varieert. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan is ongeveer 50%. Wanneer telmisartan samen met voedsel wordt ingenomen, varieert de reductie van de oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve ($AUC_{0-\infty}$) van telmisartan ongeveer tussen 6% (dosis van 40 mg) en 19% (dosis van 160 mg). Vanaf drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met eten vergelijkbaar.

Lineariteit/niet-lineariteit

Aangenomen wordt dat de geringe reductie van de AUC geen reductie van het therapeutische effect veroorzaakt. Er bestaat geen lineaire relatie tussen doseringen en plasmaspiegels. C_{max} en in mindere mate AUC stijgen niet proportioneel bij doseringen boven 40 mg.

Distributie

Telmisartan is grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten (>99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume tijdens de steady-state (V_{dss}) is ongeveer 500 liter.

Metabolisme

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot een glucuronide van de oorspronkelijke verbinding. Er is geen farmacologische activiteit van het conjugaat aangetoond.

Eliminatie

Telmisartan wordt gekarakteriseerd door een bi-exponentiële eliminatiefarmacokinetiek met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van > 20 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) nemen niet proportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de aangeraden dosering wordt ingenomen. De plasmaconcentraties waren bij vrouwen hoger dan bij mannen, zonder relevante invloed op de effectiviteit.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna geheel uitgescheiden via de feces, voornamelijk als onveranderd product. De cumulatieve hoeveelheid die via de urine wordt uitgescheiden

is <1% van de dosis. De totale plasmaklaring, Cl_{tot} , is hoog (ongeveer 1000 ml/min) in vergelijking met de hepatische bloeddorstrooming (ongeveer 1500 ml/min).

Bijzondere populaties

Verschillen tussen geslachten

Verschillen in plasmaconcentraties werden waargenomen met een C_{max} en AUC die respectievelijk ongeveer 3 en 2 keer hoger zijn bij vrouwen vergeleken met mannen.

Oudere personen

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige en ernstige nierinsufficiëntie werd een verdubbeling van de plasmaconcentratie waargenomen. Echter, bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd worden, werden lagere plasmaconcentraties waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is telmisartan zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden en kan het niet door dialyse worden verwijderd. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in de klinische therapeutische range, een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) en veranderingen in de renale hemodynamica (toename in bloedureumstikstof [blood urea nitrogen (BUN)] en creatinine) evenals een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. Bij honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Bij ratten en honden werd ook beschadiging van de maagslijmwand (erosie, ulcera of ontsteking) waargenomen. Deze farmacologisch gemedieerde bijwerkingen, reeds bekend van preklinische studies met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, konden worden voorkomen door oraal extra zout toe te dienen.

Bij beide diersoorten werd een toename in de plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook bekende klasse-effecten van ACE-remmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, lijken geen klinische betekenis te hebben.

Er is geen bewijs voor een teratogeen effect, maar dierstudies hebben enkele schadelijke effecten van telmisartan op de postnatale ontwikkeling van nakomelingen laten zien zoals verminderd lichaamsgewicht, uitgestelde opening van de ogen en hogere mortaliteit.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit en voor relevante clastogene activiteit in *in-vitro* studies. Er is geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniciteit bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide
Povidon (K25)
Meglumine

Lactosemonohydraat
Crospovidon
IJzeroxide geel (E172)
Magnesiumstearaat

De filmomhulling bevat:
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Talk
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen – koud vervormbare aluminiumfolie en geharde aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootten:

20 mg - Blisterverpakking met 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 of 182 tabletten.

40 mg - Blisterverpakking met 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 of 182 tabletten.

80 mg - Blisterverpakking met 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 of 182 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Samenvatting van de productkenmerken

Telmisartan EG 20 mg filmomhulde tabletten: BE398544

Telmisartan EG 40 mg filmomhulde tabletten: BE398553

Telmisartan EG 80 mg filmomhulde tabletten: BE398562

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2011

Datum van laatste verlenging: DD maand JJJ

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2020.

Datum van herziening van de tekst: 06/2020.