

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan Xiromed 20 mg tabletten

Telmisartan Xiromed 40 mg tabletten

Telmisartan Xiromed 80 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Telmisartan Xiromed 20 mg tabletten: Elke tablet bevat 20 mg telmisartan

Telmisartan Xiromed 40 mg tabletten: Elke tablet bevat 40 mg telmisartan

Telmisartan Xiromed 80 mg tabletten: Elke tablet bevat 80 mg telmisartan

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Telmisartan Xiromed 20 mg zijn: witte, ronde tabletten met schuine rand met "LC" in reliëf gedrukt op één zijde.

Telmisartan Xiromed 40 mg zijn: witte, langwerpige tabletten met "LC" in reliëf gedrukt op één zijde.

Telmisartan Xiromed 80 mg zijn: witte, langwerpige tabletten met "LC" in reliëf gedrukt op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Cardiovasculaire preventie:

Verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:

- manifeste atherotrombotische hart- en vaatziekten (voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, herseninfarct of perifere vaatlijden) of
- diabetes mellitus type 2 met gedocumenteerde doelorgaanschade.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van essentiële hypertensie:

De doorgaans werkzame dosering bedraagt 40 mg éénmaal daags. Sommige patiënten hebben alvoldoende 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. Als alternatief kan telmisartan worden gebruikt in combinatie met thiazide-type diuretica zoals

hydrochloorthiazide, waarvan is aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met telmisartan. Wanneer een verhoging van de dosering overwogen wordt, dient men zich te realiseren 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 dosis is 80 mg eenmaal daags. Het is niet bekend of doses lager dan 80 mg werkzaam zijn voor het verlagen van cardiovasculaire morbiditeit.

Bij aanvang van behandeling met telmisartan voor de verlaging van cardiovasculaire morbiditeit is het belangrijk dat de bloeddruk nauwlettend wordt gecontroleerd en aanpassing van bloeddrukverlagende medicatie kan in voorkomende gevallen nodig zijn.

Nierinsufficiëntie

Bepaalde ervaring is opgedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij hemodialysepatiënten.

Een lagere startdosis van 20 mg wordt aangeraden voor deze patiënten (zie rubriek 4.4). Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

Leverinsufficiëntie

Telmisartan Xiromed is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

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

Ouderen

Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Telmisartan Xiromed 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 bedoeld voor eenmaaldaagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, al dan niet met 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)
- Galwegobstructies
- Ernstige leverinsufficiëntie

Het gelijktijdig gebruik van telmisartan 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 moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten worden overgezet op 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 Xiromed dient niet te worden gegeven aan patiënten met cholestasis, 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 Xiromed dient 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 van een enkel functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Bij het gebruik van Telmisartan Xiromed bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een periodieke controle van kalium- en creatinineserumspiegels aanbevolen. Er is geen ervaring met het toedienen van Telmisartan Xiromed aan patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering van Telmisartan Xiromed, 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 aandoeningen dienen vóór toediening van Telmisartan Xiromed gecorrigeerd te worden. Volume- en/of natriumdepleties dienen vóór toediening van Telmisartan Xiromed 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 aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten wier vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renineangiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bv. patiënten met ernstige decompensatio cordis 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 in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van telmisartan wordt daarom niet aanbevolen.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

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

Diabetespatiënten behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten kan hypoglykemie voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan. Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose goed in de gaten te houden; indien geïndiceerd, kan een aanpassing in de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn.

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het Renine-Angiotensine-AldosteronSysteem (RAAS) beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

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

Voordat het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden overwogen wordt, moet een risico-batenanalyse 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 RAAS 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 (cyclosporine of tacrolimus) en trimethoprim.
- Bijkomende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bv. infectieuze aandoening), celafbraak (bv. acute ledemaat ischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid letsel).

Het nauwgezet monitoren van het serumkalium van risicopatiënten wordt aangeraden (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Zoals ook bij angiotensin convertende enzyme (ACE)-remmers is waargenomen, zijn telmisartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten duidelijk minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk door hogere prevalentie van lagere renineconcentraties in de bij de aan hypertensie lijdende negroïde populatie.

Overige

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

Hulpstoffen

Telmisartan Xiromed 20 mg/40 mg/80 mg tabletten bevatten natrium

Dit geneesmiddel 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 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.

Telmisartan kan hyperkaliëmie veroorzaken, net als andere geneesmiddelen die werken op het renineangiotensine-aldosteronsysteem (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-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's inclusief selectieve COX-2 remmers), heparine, immunosuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimethoprim).

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 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 kaliumbevattende zoutvervangers kunnen tot een significante stijging van het serumkalium leiden. Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege aangetoonde hypokaliëmie dient dit voorzichtig te gebeuren en moet het serumkalium nauwlettend gevolgd worden.

Lithium

Reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit zijn 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-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en nietselectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten 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 ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In een studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de AUC_{0-24} and 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 (thiazide-diureticum) kan resulteren in volumedepletie en in een risico op hypotensie wanneer een behandeling met telmisartan gestart wordt.

In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensieve middelen

Het bloeddrukverlagend 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 versterkt worden door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

Corticosteroiden (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 zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van telmisartan bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie 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, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie 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 van wie de 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 tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, wordt Telmisartan Xiromed niet aangeraden voor vrouwen die borstvoeding geven. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

In preklinische studies werden geen effecten van Telmisartan Xiromed op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 met Telmisartan Xiromed van hoge bloeddruk soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen bestaan uit anafylactische reactie en angio-oedeem, welke zelden voorkomen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), en acuut nierfalen.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan was doorgaans vergelijkbaar met placebo (41,4 vs 43,9%) in de gecontroleerde 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. De veiligheid van telmisartan bij patiënten die voor de verlaging van cardiovasculaire morbiditeit werden behandeld, kwam overeen met die welke werd waargenomen bij patiënten met hypertensie.

De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten die voor hypertensie werden behandeld en uit postmarketingrapporten. In de lijst wordt ook rekening gehouden met ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leidden tot stopzetting die zijn gerapporteerd in drie klinische langetermijnonderzoeken onder 21.642 patiënten die gedurende maximaal zes jaar met telmisartan werden behandeld voor de verlaging van cardiovasculaire morbiditeit.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: 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 de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Systeem Orgaan klasse	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);	Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie inclusief cystitis, infectie van de	Sepsis waaronder met fatale afloop ¹	

Systeem Orgaan klasse	Soms (≥1/1.000 tot <1/100);	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000);	Zeer zelden (< 1/10.000)
	bovenste luchtwegen, waaronder faryngitis en sinusitis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Eosinofilie, trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische reactie, overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie	Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid, depressie	Angstgevoelens	
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope	Slaperigheid	
Oogaandoeningen		Verstoord zicht	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo		
Hartaandoeningen	Bradycardie	Tachycardie	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ² , orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, hoesten		Interstitiële longziekte ⁴
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken	Droge mond, maagklachten, dysgeusie	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie / ontregeling van de lever ³	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, hyperhidrose, huiduitslag	Angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erytheem, urticaria, geneesmiddelen huiduitslag, toxische huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Rugpijn (bv. ischias), spierspasmen, myalgie	Artralgie, pijn in ledematen, pijnlijke pees (tendinitis- achtige symptomen)	
Nier- en urine- en aandoeningen	Nierfunctiestoornis waaronder acuut nierfalen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn in de borst, asthenie (zwakte)	Influenza-achtige ziekte	
Onderzoeken	Verhoogd gehalte creatinine in het bloed	Verlaagd hemoglobine, verhoogde	

Systeem Orgaan klasse	Soms (≥1/1.000 tot <1/100);	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000);	Zeer zelden (< 1/10.000)
		bloedwaarden van urinezuur, leverenzymen en creatininefosfokinase	

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Sepsis

¹In het PROFESS-onderzoek werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen met telmisartan in vergelijking met placebo. Dit voorval kan een toevallige bevinding zijn of verband houden met een nog onbekend mechanisme (zie sectie 5.1).

Hypotensie

²Deze bijwerking is gerapporteerd als vaak voorkomend bij patiënten met gereguleerde bloeddruk die naast de standaardzorg met telmisartan werden behandeld voor de verlaging van cardiovasculaire morbiditeit.

Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever

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

Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering bij de mens.

Symptomen

De meest duidelijke verschijnselen van overdosering met telmisartan zijn hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, toename van serumcreatinine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd.

Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare 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 zout- en volumesuppletie dienen snel te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten, 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 eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine convertend 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 door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhogingen. 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 in het algemeen 4 tot 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en deze blijft tijdens langdurige therapie behouden.

Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering. Dit is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door de ratio's tussen dal- en piekconcentraties die in placebogecontroleerd 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. Gegevens betreffende de diastolische bloeddruk zijn vanuit dit oogpunt inconsistent.

Bij patiënten met hypertensie verlaagt 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 aan de hypotensieve activiteit van het middel, moet nog worden vastgesteld. De antihypertensieve werkzaamheid van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen van antihypertensiva (dit is 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

In het **ONTARGET**-onderzoek (“**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial”) werden de effecten vergeleken van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire uitkomst onder 25.620 patiënten van 55 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, herseninfarct, TIA, perifere hartlijden of diabetes mellitus type 2 met gedocumenteerde doelorgaanschade (bv. retinopathie, linkerventrikelhypertrofie, macro- of microalbuminurie), een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden gerandomiseerd naar een van de volgende drie behandelingsgroepen: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502), gevolgd door een gemiddelde observatietijd van 4,5 jaar.

Telmisartan bleek een met ramipril vergelijkbaar effect te hebben op het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal herseninfarct of ziekenhuisopname als gevolg van congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was vergelijkbaar in de groepen van telmisartan (16,7%) en ramipril (16,5%). De gevarenratio voor telmisartan tegenover ramipril was 1,01 (97,5% betrouwbaarheidsinterval 0,93 - 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). De all-cause mortaliteit was respectievelijk 11,6% en 11,8% voor de met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek vergelijkbaar met ramipril bij de werkzaamheid voor het van tevoren gespecificeerde secundaire eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal herseninfarct [0,99 (97,5% betrouwbaarheidsinterval 0,90 - 1,08), p (non-inferioriteit) = 0,0004], het primaire eindpunt in het referentieonderzoek HOPE (“**H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation”), waarin het effect van ramipril tegenover placebo werd onderzocht.

Bij **TRANSCEND** werden ACE-I-intolerante patiënten gerandomiseerd met overigens soortgelijke inclusiecriteria als ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide naast de standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen significant verschil in incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal herseninfarct, of ziekenhuisopname als gevolg van congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartangroep en 17,0% in de placebogroep met een gevarenratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,81 - 1,05, p=0,22)]. Er was bewijs voor een voordeel van telmisartan in vergelijking met placebo in het van tevoren gespecificeerde secundaire eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal herseninfarct [0,87 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,76 - 1,00, p=0,048)]. Er was geen bewijs voor een voordeel aangaande cardiovasculaire sterfte (gevaarverhouding 1,03, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,85 - 1,24).

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

De combinatie van telmisartan en ramipril voegde geen voordeel toe in vergelijking met alleen ramipril of telmisartan. Cardiovasculaire sterfte en all-cause mortaliteit waren bij de combinatie numeriek hoger. Daarnaast was er een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen,

hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt een combinatie van telmisartan en ramipril bij deze populatie niet aanbevolen.

In het “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS) onderzoek onder patiënten van 50 jaar en ouder die recent een herseninfarct hadden gehad, werd een verhoogde incidentie van sepsis opgemerkt bij telmisartan in vergelijking met placebo, 0,70% tegenover 0,49% [RR 1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-2,06)]; de incidentie van fatale sepsis was verhoogd voor patiënten die telmisartan kregen toegediend (0,33%) in vergelijking met patiënten die placebo kregen toegediend (0,16%) [RR 2,07 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,14-3,76)]. De waargenomen verhoogde incidentie van sepsis die met het gebruik van telmisartan is verbonden, kan een toevallige bevinding zijn of verband houden met een nog 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 doseringen van telmisartan werden beoordeeld in 76 hypertensieve patiënten, grotendeels met overgewicht in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar (lichaamsgewicht ≥ 20 kg en ≤ 120 kg, gemiddeld 74,6 kg), na het nemen van telmisartan 1mg/kg (n=29 behandeld) of 2 mg/kg (n=31 behandeld) gedurende een 4 weken durende behandelperiode. Bij inclusie werd de aanwezigheid van een secundaire hypertensie niet onderzocht. Bij sommige van de onderzochte patiënten waren de toegediende doses hoger dan die aanbevolen voor de behandeling van hypertensie bij volwassen patiënten, waarbij een dagelijkse dosis werd bereikt die vergelijkbaar was met de dosis van 160 mg die bij volwassenen was onderzocht. Na correctie voor leeftijdgroepseffecten waren de gemiddelde systolische bloeddrukveranderingen ten

opzichte van de uitgangswaarde (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 gecorrigeerde diastolische bloeddrukveranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde waren respectievelijk -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg en -3,5 (2,1) mm Hg. De veranderingen waren dosisafhankelijk. De veiligheidsdata van deze studie bij patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar bleken over het algemeen vergelijkbaar met deze die gezien werden bij volwassenen. De veiligheid van langdurige behandeling met telmisartan bij kinderen en adolescenten werd niet geëvalueerd.

Een toename van eosinofielen gerapporteerd bij deze patiëntenpopulatie werd niet bijgehouden bij volwassenen. De klinische betekenis en relevantie hiervan is niet bekend.

Het is niet mogelijk om uit deze klinische gegevens conclusies te trekken over de werkzaamheid en veiligheid van telmisartan bij hypertensieve pediatrische patiënten.

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 plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC_{0-∞}) van telmisartan tussen de 6% (dosis van 40 mg) en de 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/non-lineariteit:

Aangenomen wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen klinisch relevante reductie van het therapeutische effect veroorzaakt. Er bestaat geen lineaire relatie tussen doseringen en plasmaspiegels. C_{max} en in mindere mate AUC stijgen niet evenredig 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.

Biotransformatie:

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 eliminatiekinetiek met een terminale halfwaardetijd van >20 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) nemen niet evenredig toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de aangeraden dosering wordt ingenomen. De plasmaconcentraties zijn bij vrouwen hoger dan bij mannen. Dit heeft geen relevante invloed op de werkzaamheid.

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).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van twee doseringen van telmisartan werd beoordeeld als secundaire doelstelling bij hypertensieve patiënten (n=57) in de leeftijd van 6 tot <18 jaar, na het nemen van telmisartan 1 mg/kg of 2 mg/kg gedurende een vier weken durende behandelperiode.

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 beoordeling van de farmacokinetiek bij kinderen onder de 12 jaar, kwamen de resultaten over het algemeen overeen met de bevindingen bij volwassenen en bevestigden de niet-lineariteit van telmisartan, met name voor C_{max} .

Geslacht:

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

Ouderen:

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen ouderen en personen onder de 65 jaar.

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.

Leverinsufficiëntie:

In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd 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 hemodynamie (toename in bloed urea nitrogen (BUN) en creatinine) alsmede een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. In 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.

In beide diersoorten werd een toename in de plasmarenine-activiteit 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 duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect. Echter, bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de post-natale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of voor relevante clastogene activiteit in in vitro studies. Er is geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit in ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Meglumine

Natriumhydroxide
Mannitol
Magnesiumstearaat
Crospovidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Aluminium/aluminium blisterverpakking:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De buitenverpakking is een kartonnen doos.

Telmisartan Xiromed 20/40/80 mg tabletten worden verstrekt in blisterverpakkingen (aluminium/aluminium) die 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletten bevatten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 - Höllviken
Zweden

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

RVG 104792 (Telmisartan Xiromed 20 mg tabletten)
RVG 104793 (Telmisartan Xiromed 40 mg tabletten)
RVG 104794 (Telmisartan Xiromed 80 mg tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2011
Datum van laatste verlenging: 12 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 29 augustus 2024