

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan Glenmark 20 mg, Filmomhulde Tabletten
Telmisartan Glenmark 40 mg, Filmomhulde Tabletten
Telmisartan Glenmark 80 mg, Filmomhulde Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg telmisartan.
Hulpstoffen met bekende effect: 108,675 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan.
Hulpstoffen met bekende effect: 217,35 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan.
Hulpstoffen met bekende effect: 434,70 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ronde filmomhulde tabletten met de markering '20' aan één zijde en 'T' aan de andere zijde.

Gele, capsulevormige filmomhulde tabletten met de markering '40' aan één zijde en 'T' aan de andere zijde.

Gele, capsulevormige filmomhulde tabletten met de markering '80' aan één zijde en 'T' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Cardiovasculaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:

- manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte of perifere vaatlijden) of
- 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 éénmaal 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. 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 gerealiseerd te worden dat het

V 0.1 Draft 22-Jun-2018

UK/H/2633/001-003/DC-National-MAH Transfer

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 éénmaal 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 zonodig is aanpassing van bloeddrukverlagende medicatie noodzakelijk.

Speciale populaties

Patiënten met een nierinsufficiëntie

Beperkte 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.

Patiënten met een leverinsufficiëntie

Telmisartan Glenmark is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (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 patiënten

Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Telmisartan Glenmark 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 gegeven.

Wijze van toediening

Telmisartan tabletten zijn bedoeld voor eenmaaldaagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, al dan niet met voedsel.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Telmisartan dient in een gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Galwegobstructies
- Ernstige leverinsufficiëntie

Het gelijktijdig gebruik van Telmisartan Glenmark 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 omgezet worden 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 Glenmark 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 Glenmark 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 arteriële stenose of stenose van de arterie van één enkele functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

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

Intravasculaire hypovolemie

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

Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijv. 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 mitralisklep stenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

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

Diabetische patiënten die werden behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten hypoglycemie kunnen optreden bij telmisartan behandeling. Daarom bij deze patiënten een geschikte bloedglucose monitoring dient overwogen te worden, een aanpassing van de dosis van insuline of antidiabetica kan nodig zijn, indien aangewezen.

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het Renine-Angiotensine-Aldosteron-Systeem (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 onderliggende 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, immuunsuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimetoprim.
- Onderliggende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bijv. infectieuze aandoening), celafbraak (bijv. acute ledemaat ischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid letsel).

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

Lactose

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

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 in mensen van het negroïde ras dan in niet-negroïde mensen, mogelijk door hogere prevalentie van lagere renine concentraties in de zwarte hypertensieve 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.

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 renine-angiotensine-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, immuunsuppressiva (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 in acht genomen worden.

Gelijktijdig gebruik niet aan te raden

Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten, zoals telmisartan, verminderen diureticageïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen, of kalium bevattende 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 (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 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 combinatie therapie, 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} 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 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 versterkt 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 gecontraïndiceerd 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 omgezet worden 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 gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden 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 (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 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 Glenmark bij het geven van borstvoeding, wordt Telmisartan Glenmark niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

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

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

Wanneer auto wordt gereden 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 tijdens bloeddrukverlagende therapie, zoals Telmisartan Glenmark.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen bestaan uit anafylactische reactie en angio-oedeem, welke zelden voorkomen (>1/10.000 tot <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. 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 zijn verzameld uit gecontroleerde klinische studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie en uit postmarketing-rapporten. Het overzicht bevat ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling zoals gerapporteerd in drie klinische langetermijnstudies met 21.642 patiënten die behandeld werden met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100 tot <1/10); soms (>1/1000 tot <1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000).

Binnen de onderstaande frequentiegroep worden bijwerkingen in afnemende mate van Ernst genoemd.

Infecties en parasitaire aandoeningen

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms:	Anemie
Zelden:	Eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

V 0.1 Draft 22-Jun-2018

UK/H/2633/001-003/DC-National-MAH Transfer

Zelden:	Anafylactische reactie, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms:	Hyperkaliëmie
Zelden:	Hypoglykemia (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:	Hypotensie ² , orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Dyspnoe, kuchen
Zeer zelden:	Interstitiële longziekte ⁴
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Soms:	Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken
Zelden:	Droge mond, maagklachten, dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	
Zelden:	Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Pruritus, hyperhidrosis, huiduitslag
Zelden:	Angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erythema, urticaria, geneesmiddelen huiduitslag, toxische huiduitslag,
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Soms:	Rugpijn (bv. sciatica), spierkrampen, myalgie
Zelden:	Artralgie, pijn in ledematen, pijnlijke pees (tendinitis-achtige symptomen)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Verminderde werking van de nieren, inclusief 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 beschrijving, zie sub-paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Sepsis

In het klinisch 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

Gerapporteerd als vaak voorkomend bij patiënten met gereguleerde bloeddruk die werden behandeld 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 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 uit post-marketing ervaring in tijdelijk verband met de inname van telmisartan. Er is echter een causaal verband niet is vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

In 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 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 aan de hypotensieve activiteit van het middel, moet nog worden vastgesteld. De antihypertensieve effectiviteit 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 in patiënten die met telmisartan werden behandeld dan in 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.

V 0.1 Draft 22-Jun-2018

UK/H/2633/001-003/DC-National-MAH Transfer

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 werden 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 vergelijkbaar in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De hazard ratio voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 – 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het 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 inclusie criteria als bij ONTARGET op telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de standaard zorg. 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 bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan 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 combinatie-arm. 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 of 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% BI 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% BI 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. 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 die gezien 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 pediatrie 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–tijd curve ($AUC_{0-\infty}$) 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.

Lineairiteit/non-lineairiteit

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 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 ($V_{d_{ss}}$) 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 proportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de aanbevolen dosering wordt ingenomen. De plasmaconcentraties zijn bij vrouwen hoger dan bij mannen. Dit heeft geen 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 bloed flow (ongeveer 1500 ml/min).

Speciale populaties

Verschillen tussen geslachten

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

Leverdisfunctie

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, haemoglobine, haematocriet) en veranderingen in de renale haemodynamiek (toename in bloedureumstikstof (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 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 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

natriumhydroxide
povidon (K-25)
meglumine
lactosemonohydraat
crospovidon
ijzeroxide geel (E172)
magnesiumstearaat

Filmomhulling:

hypromellose
titaniumdioxide (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.

V 0.1 Draft 22-Jun-2018

UK/H/2633/001-003/DC-National-MAH Transfer

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootte: blisterverpakking met 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, of 98 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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

Telmisartan Glenmark 20 mg, Filmomhulde Tabletten: RVG 106142
Telmisartan Glenmark 40 mg, Filmomhulde Tabletten: RVG 106144
Telmisartan Glenmark 80 mg, Filmomhulde Tabletten: RVG 106145

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

Datum van eerste vergunning: 7 november 2011
Datum van hernieuwing van de vergunning: 19 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 24 augustus 2018