

## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

tabletten

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 januari 2025

Bladzijde : 1

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan/HCT 40/12,5 mg Teva, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Telmisartan/HCT 40/12,5: Elke tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Telmisartan/HCT 40/12,5 mg Teva, tabletten zijn witte tot gebroken witte, ovaalvormige 6,55 x 13,6 mm, dubbelbolle tabletten met de inscriptie "TH" aan een zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Telmisartan/HCT Teva is als combinatiepreparaat (40 mg telmisartan /12,5 mg hydrochloorthiazide) geïndiceerd bij volwassenen bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Volwassenen

Telmisartan/HCT Teva dient te worden ingenomen door patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen. Individuele titratie met beide componenten afzonderlijk wordt aanbevolen, alvorens over te gaan op de vaste doseringscombinatie. Indien het vanuit klinisch oogpunt is aangewezen, kan direct overstappen van de monotherapie naar de vaste combinaties worden overwogen.

Telmisartan/HCT 40 mg/12,5 mg Teva kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan 40 mg.

##### Nierinsufficiëntie

Periodieke controle van de nierfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

### **Leverinsufficiëntie**

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan éénmaal daags een tablet telmisartan/HCT 40 mg/12,5 mg. Telmisartan/HCT Teva is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Thiazide diuretica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie (zie rubriek 4.4).

### **Ouderen**

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

### **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van Telmisartan/HCT Teva bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### **Wijze van toediening**

Telmisartan/HCT Teva tabletten zijn bedoeld voor éénmaal daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor andere sulfonamide afgeleide stoffen (aangezien hydrochloorthiazide een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Cholestasis en galwegobstructies
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie
- Het gelijktijdig gebruik van telmisartan/HCT Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (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, met een alternatieve therapie begonnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### *Leverinsufficiëntie*

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

Telmisartan/HCT Teva 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.

Daarnaast dient Telmisartan/HCT Teva met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie of een progressieve leveraandoening, aangezien kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen veroorzaken. Er is geen klinische ervaring met Telmisartan/HCT Teva bij patiënten met leverinsufficiëntie.

*Renovasculaire hypertensie*

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale renale arterie stenose of stenose van de arterie van een enkel functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

*Nierinsufficiëntie en niertransplantatie*

Telmisartan/HCT Teva mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige renale dysfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van Telmisartan/HCT Teva bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met Telmisartan/HCT Teva bij patiënten met milde tot matige renale insufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium, creatinine en urinezuur serumspiegels aanbevolen. Thiazide diuretica geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

*Intravasculaire hypovolemie*

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering, 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 voor toediening van Telmisartan/HCT Teva 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 renineangiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden 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-angiotensine systeem. Het gebruik van Telmisartan/HCT Teva wordt daarom niet aanbevolen.

*Intestinaal angio-oedeem*

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van telmisartan/hydrochloorthiazide worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

*Aorta en mitralisklep stenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie*

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

*Metabole en endocriene effecten*

Therapie met thiaziden kan de glucosetolerantie verslechteren, terwijl hypoglykemie kan voorkomen bij diabetische patiënten die behandeld worden met insuline of antidiabetica samen 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. Een latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

Een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels is geassocieerd met de therapie met thiaziden; bij een dosering van 12,5 mg in Telmisartan/HCT Teva, zijn echter minimale of geen effecten gemeld. Hyperurikemie kan voorkomen of een uitgesproken jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die met thiaziden worden behandeld.

*Verstoorde elektrolytenbalans*

Zoals geldt voor alle patiënten die met thiazide diuretica worden behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd op geschikte tijdsintervallen.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken.

Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, asthenie, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of krampen, spierversmoedigheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

- Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diureticageïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

hypokaliëmie is het grootst in patiënten met levercirrose, in patiënten met een versnelde diurese, in patiënten met een inadequate orale inname van elektrolyten en in patiënten die worden behandeld met corticosteroiden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubriek 4.5).

- **Hyperkaliëmie**

Omgekeerd, vanwege antagonisme van angiotensine II (AT1)-receptoren door het telmisartan in Telmisartan/HCT Teva, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor Telmisartan/HCT Teva, zijn onder andere nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt met Telmisartan/HCT Teva (zie rubriek 4.5).

- **Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose**

Er is geen bewijs dat Telmisartan/HCT Teva diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

- **Hypercalciëmie**

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Een kenmerkende hypercalciëmie kan wijzen op een verborgen hyperparathyroïdie. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voor het uitvoeren van onderzoek op de bijnierschilddrievulking.

- **Hypomagnesiëmie**

Voor thiaziden is aangetoond dat zij de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

*Etnische verschillen*

Zoals bij alle andere angiotensine II-receptorantagonisten is telmisartan ogenschijnlijk minder effectief in de bloeddrukverlaging in negroïde patiënten, mogelijk vanwege de hogere prevalentie van lage reninespiegels in de negroïde hypertensieve populatie.

*Overigen*

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

*Algemeen*

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden in patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met deze voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van een systemische lupus erythematoses is gemeld bij het gebruik van thiazide-diuretica, waaronder hydrochloorthiazide.

Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd bij gebruik van thiazide-diuretica (zie rubriek 4.8). Als zich een fotosensibiliteitsreactie voordoet tijdens de behandeling, wordt aangeraden de behandeling te staken. Als een volgende toediening van het diureticum toch noodzakelijk wordt geacht,

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

*Choroïdale effusie, acute myopie en afgesloten kamerhoekglaucoom:*

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot een choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut afgesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpheid of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

*Niet-melanome huidkanker*

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

*Acute respiratoire toxiciteit*

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Telmisartan/HCT Teva te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen

*Natrium*

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

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

tabletten

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 januari 2025

Bladzijde : 7

#### *Lithium*

Reversibele verhogingen van serum-lithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Zeldzame gevallen zijn ook gemeld met angiotensine II-antagonisten (inclusief Telmisartan/HCT Teva). Gelijktijdige toediening van lithium en Telmisartan/HCT Teva wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Indien de combinatie noodzakelijk blijkt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te volgen gedurende het gelijktijdige gebruik.

*Geneesmiddelen die worden geassocieerd met kaliumverlies en hypokaliëmie* (bv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuur en zijn derivaten):

Indien deze middelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Deze middelen kunnen het effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium versterken (zie rubriek 4.4).

*Geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen of hyperkaliëmie kunnen induceren* (bv. ACE-remmers, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ciclosporine of andere geneesmiddelen zoals heparinenatrium).

Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem remmen, kan het gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen in het serumkalium en wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

*Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium*

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Telmisartan/HCT Teva tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die het torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes.

- klasse Ia antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinine, disopyramide)
- klasse III antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- enkele antipsychotica: (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- overige: (bv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.)

#### *Digitalisglycosiden*

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van digitalisgeïnduceerde aritmie in de hand (zie rubriek 4.4).

#### *Digoxine*

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het

## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

tabletten

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 januari 2025

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

#### *Andere antihypertensiva*

Telmisartan kan het hypotensieve effect van andere antihypertensiva vergroten.

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).

#### *Antidiabetica (oraal en insuline)*

Dosisaanpassing van het antidiabeticum kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

#### *Metformine*

Metformine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt: kans op melkzuuracidose geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen bij hydrochloorthiazide.

#### *Cholestyramine en colestipol-harsen*

De absorptie van hydrochloorthiazide verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselings-harsen.

#### *Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen*

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en nietselectieve NSAID's) kunnen het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van thiazidediuretica en het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze 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 één studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> van ramipril en ramiprielaat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

#### *Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline)*

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan worden verminderd.

#### *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)*

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan worden versterkt door hydrochloorthiazide.



**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

*Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht* (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)  
Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serum urinezuurspiegels kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

*Calciumzouten*

Thiazide diuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen of calciumsparende geneesmiddelen (bv. vitamine D-therapie) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en dient de calciumdosering te worden aangepast.

*Bètablokkers en diazoxide*

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan door thiaziden worden versterkt.

*Anticholinergica* (bv. atropine, biperideen):

Kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica verhogen door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en de maagledigingsnelheid.

*Amantadine*

Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

*Cytotoxische geneesmiddelen* (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Gebaseerd op de farmacologische eigenschappen kan worden verwacht dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect versterken van alle antihypertensiva inclusief telmisartan: Baclofen, amifostine.

Verder kan orthostatische hypotensie worden versterkt door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

#### **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/HCT Teva bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

tabletten

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 januari 2025

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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 met 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 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 (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).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het beloop van de ziekte heeft. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

#### *Borstvoeding*

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

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doses thiazides kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van Telmisartan/HCT Teva tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Telmisartan/HCT Teva gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden.

#### *Vruchtbaarheid*

In preklinische studies is geen effect van telmisartan en hydrochloorthiazide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid gezien.

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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

Telmisartan/HCT Teva kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of sufheid kan af en toe voorkomen bij gebruik van Telmisartan/HCT Teva.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

*Telmisartan/HCT Teva 40/12,5 mg*

De totale incidentie van bijwerkingen die zijn gemeld bij telmisartan/hydrochloorthiazide was vergelijkbaar met die van telmisartan alleen, in gerandomiseerde gecontroleerde studies met 1471 gerandomiseerde patiënten die werden behandeld met telmisartan en hydrochloorthiazide (835) of alleen met telmisartan (636). Voor de bijwerkingen werd geen dosisafhankelijkheid vastgesteld en er werd geen correlatie gezien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

*Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm*

De bijwerkingen gemeld in de klinische studies en die vaker ( $p \leq 0.05$ ) voorkwamen bij telmisartan en hydrochloorthiazide dan bij placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen. Bijwerkingen die bekend zijn voor de afzonderlijke componenten maar die niet werden gezien in de klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met Telmisartan/HCT Teva.

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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

##### ***Infecties en parasitaire aandoeningen***

Zelden: Bronchitis, faryngitis, sinusitis

##### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Zelden: Exacerbatie of activering van systemisch lupus erythematoses<sup>1</sup>

##### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

##### ***Psychische stoornissen***

Soms: Angst

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 9 januari 2025

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

Bladzijde : 12

Zelden: Depressie

**Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: Duizeligheid

Soms: Syncope, paraesthesie

Zelden: Slapeloosheid, slaapstoornissen

**Oogaandoeningen**

Zelden: Visusstoornissen, wazig zicht

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Soms: Vertigo

**Hartaandoeningen**

Soms: Tachycardie, aritmieën

**Bloedvataandoeningen**

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Soms: Dyspneu

**Maagdarmstelselaandoeningen**

Soms: Diarree, droge mond, flatulentie

Zelden: Buikpijn, constipatie, dyspepsie, braken, gastritis

**Lever- en galaandoeningen**

Zelden: Afwijkende leverfunctie/leveraandoening<sup>2</sup>

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), erytheem, pruritus, huiduitslag, hyperhidrosis, urticaria

**Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen**

Soms: Rugpijn, spierspasmen, myalgie

Zelden: Artralgie, spierkrampen, pijn in extremiteit

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Soms: Erectiele disfunctie

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Soms: Pijn in de borst

Zelden: Griepachtige verschijnselen, pijn

**Onderzoeken**

Soms: Urinezuurtoename in het bloed

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

Zelden: Creatininetoenname in het bloed, creatinefosfokinasetoenname in het bloed, verhoogde leverenzymen

<sup>1</sup> gebaseerd op post-marketingervaring

<sup>2</sup> voor een verdere beschrijving, zie de sub-rubriek "*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*"

*Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen*

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de afzonderlijke bestanddelen kunnen mogelijke bijwerkingen van Telmisartan/HCT Teva zijn, zelfs als deze niet zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek.

Telmisartan:

Bijwerkingen traden in dezelfde frequentie op bij patiënten die met placebo en telmisartan werden behandeld.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan (41,4%) was gewoonlijk vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de placebogecontroleerde studies. De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit alle studies bij patiënten die werden behandeld met telmisartan voor hypertensie of bij patiënten van 50 jaar en ouder met een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen.

***Infecties en parasitaire aandoeningen***

Soms: Bovenste luchtweg infectie, urineweginfectie, inclusief cystitis

Zelden: Sepsis waaronder met fatale afloop<sup>3</sup>

***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Soms: Anemie

Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

***Immuunsysteemaandoeningen***

Zelden: Overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties

***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Soms: Hyperkaliëmie

Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

***Hartaandoeningen***

Soms: Bradycardie

***Zenuwstelselaandoeningen***

Zelden: Slaperigheid

***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

Soms: Hoesten

Zeer zelden: Interstitiële longziekte<sup>3</sup>

***Maagdarmstelselaandoeningen***

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Zelden: Maagklachten

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidaandoening

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Zelden: Arthrose, tendinitis

***Nier- en urinewegaandoeningen***

Soms: Nierinsufficiëntie (inclusief acuut nierfalen)

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Soms: Zwakte

***Onderzoeken***

Zelden: Afname hemoglobine

<sup>3</sup> voor een verdere beschrijving, zie de sub-rubriek "*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*"

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide kan hypovolemie veroorzaken of verergeren, hetgeen kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die gemeld zijn met een niet bekende frequentie bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen, zijn:

***Infecties en parasitaire aandoeningen***

Niet bekend: Sialoadenitis

***Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)***

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Zelden: Trombocytopenie (soms met purpura)

Niet bekend: Aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose

***Immuunsysteemaandoeningen***

Niet bekend: Anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties

***Endocriene aandoeningen***

Niet bekend: Ontoereikende controle diabetes mellitus

***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Vaak: Hypomagnesiëmie

Zelden: Hypercalciëmie

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

Zeer zelden: Hypochloremische alkalose

Niet bekend: Anorexie, verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolemie

***Psychische stoornissen***

Niet bekend: Rusteloosheid

***Zenuwstelselaandoeningen***

Zelden: Hoofdpijn

Niet bekend: Duizelingen

***Oogaandoeningen***

Niet bekend: Xanthopsie, choroïdale effusie, acute myopie, acuut afgesloten kamerhoekglaucoom

***Bloedvataandoeningen***

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

***Maagdarmstelselaandoeningen***

Vaak: Nausea

Niet bekend: Pancreatitis, maagklachten

***Lever- en galaandoeningen***

Niet bekend: Hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Niet bekend: Lupus-achtig syndroom, fotosensibiliteitsreacties, cutane vasculitis, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Niet bekend: Zwakte

***Nier- en urinewegaandoeningen***

Niet bekend: Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, glucosurie

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Niet bekend: Pyrexia

***Onderzoeken***

Niet bekend: Verhoogd triglyceriden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

Afwijkende leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van afwijkende leverfunctie/leveraandoening tijdens post-marketingervaring van telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen

Sepsis

In het klinisch onderzoek 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).

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.

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Er zijn gevallen van intestinaal angio-oedeem gemeld na het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar van overdoseringen met telmisartan bij mensen. In welke mate hydrochloorthiazide door hemodialyse wordt verwijderd is niet vastgesteld.

*Symptomen*

De meest duidelijke verschijnselen van een overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, verhoogd serumcreatinine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd. Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie door excessieve diurese. De meest gebruikelijke tekenen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of aritmie aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

*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



## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

tabletten

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 januari 2025

Bladzijde : 17

onder andere het laten braken 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 volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-antagonisten en diuretica: ATC-code C09DA07

Telmisartan/HCT Teva is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, telmisartan, en een thiazide diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen. Telmisartan/HCT Teva geeft in een éénmaal daagse dosering een effectieve en geleidelijke daling in de bloeddruk over de gehele therapeutische breedte.

#### Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal toe te dienen effectieve en specifieke angiotensine II-receptor subtype 1 (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.

Een dosis van 80 mg telmisartan, toegediend aan gezonde vrijwilligers, blokkeerde bijna volledig door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide treedt de werking binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6 - 12 uur aan.

## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

tabletten

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 januari 2025

Bladzijde : 18

#### Farmacodynamische effecten

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 – 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en deze blijft gelijk bij langdurige therapie. Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering zoals is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door metingen op het tijdstip van maximaal effect en onmiddellijk voor de volgende dosis (de ratio's tussen dal- en piekconcentraties in placebo gecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 en 80 mg telmisartan waren consistent boven de 80%).

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. 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 met elkaar werden vergeleken.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 uitkomsten bij 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar en ouder met een voorgeschiedenis van coronairarteriële ziekte, beroerte, TIA, perifere arteriële ziekte, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macro- of microalbuminurie); dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden naar 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 myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk 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 percentage sterfte door alle oorzaken was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op het vooraf vastgestelde secundaire eindpunt, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], 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 anderszins vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- en 17,0% in de placebogroep 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 secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt voor 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 mortaliteit door alle oorzaken 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 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. Zie voor meer gedetailleerde informatie hierboven onder het kopje " "Cardiovasculaire preventie" .

## TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG

### tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 januari 2025

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

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.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

De effecten van de telmisartan/HCT combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met telmisartan/HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23- 1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ( $\sim 25\ 000$  mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ( $\sim 100\ 000$  mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en telmisartan heeft bij gezonde vrijwilligers ogenschijnlijk geen effect op de farmacokinetiek van de beide afzonderlijke geneesmiddelen.

Absorptie

Telmisartan: Na orale toediening worden piek-plasmaconcentraties van telmisartan binnen 0,5 – 1,5 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan bij 40 mg en 160 mg was 42% respectievelijk 58%. Voedsel veroorzaakt een lichte daling van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie–tijd curve (AUC) van telmisartan, van ongeveer 6% bij de 40 mg tablet en ongeveer 19% na een dosis van 160 mg. Vanaf drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met eten vergelijkbaar. Verwacht wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen afname in het therapeutische effect veroorzaakt.

Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.

Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van Telmisartan/HCT Teva worden piek-plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide binnen ongeveer 1,0 – 3,0 uur na toediening bereikt. Gebaseerd op cumulatieve renale excretie van hydrochloorthiazide was de biologische beschikbaarheid ongeveer 60%.

Distributie

Telmisartan wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume van telmisartan is ongeveer 500 liter, wat wijst op additionele binding aan weefsels.

Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot een farmacologisch inactief acylglucuronide. Het glucuronide van de oorspronkelijke verbinding is de enige metaboliet die bij mensen is geïdentificeerd. Na een enkelvoudige dosis 14C-gelabelled telmisartan vertegenwoordigt het glucuronide ongeveer 11% van de gemeten radioactiviteit in plasma. De cytochroom P450 isoenzymen zijn niet betrokken bij het metabolisme van telmisartan.

Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal 14C-gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via de excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. Volledige plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is >1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur.

Hydrochloorthiazide wordt vrijwel geheel in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 – 15 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Telmisartan: De farmacokinetiek van oraal toegediend telmisartan is niet lineair bij doses van 20 – 160 mg, met bovenproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties (C<sub>max</sub> en AUC) bij verhoging van de doses.

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 22**

Hydrochloorthiazide vertoont lineaire farmacokinetiek.

Andere speciale populaties

*Ouderen*

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

*Geslacht*

De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2 – 3 keer hoger in vrouwen dan in mannen. In het klinisch geneesmiddelonderzoek zijn bij vrouwen echter geen significante verhogingen in de bloeddrukrespons of in de incidentie van orthostatische hypotensie gevonden. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk. Er was een neiging naar hogere plasmaconcentraties hydrochloorthiazide in vrouwen ten opzichte van mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

*Nierinsufficiëntie*

Renale excretie draagt niet bij aan de klaring van telmisartan. Gebaseerd op beperkte ervaring met patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30 – 60 ml/min, gemiddeld ongeveer 50 ml/min) is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde renale functie. Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van hydrochloorthiazide verminderd. In een afzonderlijke studie in patiënten met een creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide verhoogd. In patiënten zonder nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 34 uur.

*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 met gelijktijdige toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide in normotensieve ratten en honden veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in de klinische therapeutische range, geen additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij de toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen zijn ogenschijnlijk niet relevant voor therapeutisch gebruik bij mensen.

Toxicologische bevindingen die ook bekend waren vanuit de preklinische studies met angiotensine convertende enzyme-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten waren: een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen in de renale hemodynamiek (toename in bloed-ureumgehalte en creatinine), verhoogde plasmarenineactiviteit, hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen en beschadiging van het maagslijmvlies. Maaglaesies konden worden voorkomen/verminderd door orale toediening van een zoutoplossing en het gegroepeerd onderbrengen van de dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Deze bevindingen worden toegeschreven aan de farmacologische activiteit van telmisartan.

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 23**

Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.

In *in vitro* studies zijn voor telmisartan geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of relevante clastogene activiteit, en er is ook geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit bij ratten en muizen. Studies met hydrochloorthiazide toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen.

Voor de foetotoxiciteit van de combinatie van telmisartan/hydrochloorthiazide, zie rubriek 4.6.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumstearaat (E470b)

Natriumhydroxide

Meglumine

Povidon

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Microkristallijne cellulose

Mannitol (E421)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

Voor Aluminium/Aluminium blisters en HDPE container:

2 jaar

Voor Aluminium/PVdC Tristar blisters:

18 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor Aluminium/Aluminium blisters en HDPE-container:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor Aluminium/PVdC Tristar blisters:

Bewaren beneden 30°C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

**TELMISARTAN/HCT TEVA 40/12,5 MG**

**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 9 januari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 24**

Aluminium-Aluminium blisters/ Aluminium/PVdC Tristar blisters en HDPE-containers met LDPE cap en HDPE droogmiddel met silica vulling

Tabletcontainer: 30, 90 en 250 tabletten

40/12,5 mg: 14, 28, 30, 56, 84 en 98 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale voorzorgsmaatregelen

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

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 113670, Telmisartan/HCT 40/12,5 mg

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 7 mei 2014

Datum van laatste verlenging: 7 juni 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 16 januari 2025

0125.18v.EV