

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telmisartan/Hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg Focus, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 99,67 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ronde tablet met twee lagen met witte en gele kleur, met een diameter van ongeveer 12 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus is als combinatiepreparaat (80 mg telmisartan/ 25 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/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg Focus kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan 80 mg

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan éénmaal daags een tablet Telmisartan/Hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg Focus. Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus 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).

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus dient in een gesloten blister verpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen

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 met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

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-receptorantagonist therapie 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/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus 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 (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nier arterie) is de behandeling met 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/Hydrochloorthiazide Focus wordt daarom niet aanbevolen.

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/Hydrochloorthiazide Focus, 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, spierversmoeding, 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 diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op 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/Hydrochloorthiazide Focus, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus, 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/Hydrochloorthiazide Focus (zie rubriek 4.5).

- Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose

Er is geen bewijs dat Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus diuretica geïnduceerde 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 hyperparathyroidie. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voor het uitvoeren van onderzoek op de bijnierschilddklierfunctie.

- Hypomagnesiëmie

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

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 worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Lactosemonohydraat

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

Telmisartan Focus bevat natrium

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

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 myocardinfarct 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, 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 choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut afgesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte 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/Hydrochloorthiazide Focus 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

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/Hydrochloorthiazide Focus). Gelijktijdige toediening van lithium en Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus 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, cyclosporine of andere geneesmiddelen zoals heparine natrium).

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/Hydrochloorthiazide Focus 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

Thiazide geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van digitalis geïnduceerde aritmie in de hand (zie rubriek 4.4).

Andere antihypertensiva

Telmisartan kan het hypotensieve effect van andere antihypertensiva vergroten.

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 niet selectieve 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. gedehydrateerde 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 AUC₀₋₂₄ en C_{max} van ramipril en ramipriilaat. 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.

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 overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Calciumzouten

Thiazide diuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen 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 maagledigingssnelheid.

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/Hydrochloorthiazide Focus 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 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, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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/Hydrochloorthiazide Focus bij het geven van borstvoeding, wordt Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus 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.

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

Bij autorijden en bij het bedienen van een machine dient er rekening mee te worden gehouden dat bij een antihypertensieve therapie, soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Combinatiepreparaat

De totale incidentie van bijwerkingen die zijn gemeld bij Telmisartan/Hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg Focus was vergelijkbaar met die van Telmisartan/Hydrochloorthiazide 80 mg/12,5 mg Focus. Voor de bijwerkingen werd geen dosisafhankelijkheid vastgesteld en er werd geen correlatie gezien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten

Samenvatting 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/Hydrochloorthiazide Focus.

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 erythematoses¹

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Soms: Angst

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: Dyspnoe

Zelden: Respiratoire stress (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Diarree, droge mond, flatulentie

Zelden: Buikpijn, constipatie, dyspepsie, braken, gastritis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Afwijkende leverfunctie/leveraandoening²

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Zelden: Creatininetoename in het bloed, creatinefosfokinase toename in het bloed, verhoogde leverenzymen

¹: gebaseerd op post-marketingervaring

²: 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/Hydrochloorthiazide Focus 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 afloop³

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties, 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 longziekte³

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: Maagklachten

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zelden: Arthrose, tendinitis

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Nierinsufficiëntie (inclusief acuut nierfalen)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Zwakte

Onderzoeken

Zelden: Afname hemoglobine

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

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

Hydrochloorthiazide:

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

Bijwerkingen die gemeld zijn bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen, zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: Sialoadenitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: Ontoereikende controle diabetes mellitus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Psychische stoornissen

Niet bekend: Rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: Duizelingen

Oogaandoeningen

Niet bekend: Xanthopsie, acuut afgesloten kamerhoekglaucoom, choroïdale effusie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend: Pancreatitis, maagklachten

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: Hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Cutane lupus erythematodes, fotosensibiliteitsreacties cutane vasculitis, toxische epidermale necrolyse.

Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom). 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).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

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

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.

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).

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 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/Hydrochloorthiazide Focus 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/Hydrochloorthiazide Focus geeft in een éénmaal daagse dosering een effectieve en geleidelijke daling in de bloeddruk over de gehele therapeutische breedte.

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.

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).

In een dubbelblind gecontroleerde studie (n=687 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) bij patiënten waarbij de 80 mg/12,5 mg combinatie geen effect had, werd een toenemend bloeddrukverlagend effect van de 80 mg/25 mg combinatie in vergelijking met een behandeling met de 80 mg/12,5 mg combinatie van 2,7/1,6 mm Hg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepaste gemiddelde verschillen vanaf de uitgangswaarden). In een follow-up onderzoek met

de 80 mg/25 mg combinatie, was de bloeddruk verder gedaald (resultierend in een totale afname van 11,5/9,9 mm Hg (SBD/DBD).

In een gepoolde analyse van 2 vergelijkbare dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 8 weken tegen valsartan/hydrochloorthiazide 160 mg/25 mg (n=2121 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) werd een significant groter bloeddrukverlagend effect van 2,2/1,2 mm Hg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepast gemiddelde verschillen van de uitgangswaarden, respectievelijk) in het voordeel van telmisartan/hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg combinatie.

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.

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 eindorgaanschade. 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.

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.

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

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazide diuretica 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 hydrochloorthiaziden treedt de werking binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6 – 12 uur aan. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

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

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 (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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. De farmacokinetiek van oraal toegediend telmisartan is niet lineair bij doseringen van 20 – 160 mg, met bovenproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties (C_{max} en AUC) bij verhoging van de dosering. Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.

Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus 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 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.

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

Er is geen aanvullend preklinisch onderzoek uitgevoerd met het vaste combinatieproduct 80 mg/25 mg. Vorig 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 convertering 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.

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. Echter, de uitgebreide humane ervaring met hydrochloorthiazide heeft geen verband aangetoond tussen het gebruik en een verhoging in neoplasmata.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Povidon (K25) (E1201)
Crospovidon (E1202)
Magnesiumstearaat (E572)
Meglumine
Natriumhydroxide,
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypropylcellose (Hydroxy-propylmethylcellulose) (E464)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Geel ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Telmisartan/Hydrochloorthiazide Focus tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: Blisterverpakking met 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 56, 84, 90, 90x1, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 of 196 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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 119205

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 december 2024