

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YLPIO 80 mg/2,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 2,5 mg indapamide.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Geelachtige ronde biconvexe tabletten met een breukstreep aan beide zijden, diameter 9 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

YLPIO wordt geïndiceerd als vervangtherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten die al onder controle zijn met telmisartan en indapamide die gelijktijdig worden toegediend in dezelfde dosering als in de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van YLPIO is één tablet eenmaal daags.

Het moet worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk al gereguleerd wordt door een combinatie van geneesmiddelen die afzonderlijk telmisartan en indapamide bevatten. De dosis moet in overeenstemming zijn met hun eerdere behandeling.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) of bij hemodialysepatiënten is YLPIO gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Er is geen aanpassing van de posologie nodig voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie, maar indapamide is alleen volledig effectief als de nierfunctie normaal of slechts minimaal verminderd is.

Patiënten met leverinsufficiëntie

YLPIO is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig, maar de plasmacreatinine moet worden aangepast aan leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere patiënten kunnen worden behandeld met YLPIO wanneer de nierfunctie normaal is, of slechts minimaal verminderd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van YLPIO bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

De tabletten zijn bedoeld voor orale toediening en moeten vóór, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen met wat vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, sulfonamides, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- ernstige leverinsufficiëntie en hepatische encefalopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4),
- ernstig nierfalen (zie rubrieken 4.2 en 4.4),
- hypokaliëmie (zie rubriek 4.4),
- galgangobstructies,

YLPIO is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van telmisartan met producten die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwing en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten mag niet worden begonnen tijdens de zwangerschap. Tenzij voortgezette behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden, overschakelen op alternatieve antihypertensiva waarvan bekend is dat ze veilig zijn tijdens de zwangerschap. 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).

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.8). Deze patiënten vertoonden buikpijn, misselijkheid, braken en diarree. De symptomen verdwenen na stopzetting van de angiotensine II-receptorantagonisten. Als intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet telmisartan/indapamide worden gestaakt en moet passende monitoring worden gestart totdat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de slagader naar een enkele functionerende nier worden behandeld met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nierfunctie en diuretica

Thiazide en verwante diuretica zijn alleen volledig effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts minimaal verminderd (plasmacreatinine onder 25 mg/l, d.w.z. 220 micromol/l bij volwassenen). Bij ouderen moet deze plasmacreatinine worden aangepast aan leeftijd, gewicht en geslacht.

Hypovolemie, gebaseerd op het verlies van water en natrium, veroorzaakt door de behandeling met diuretica, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Dit kan leiden tot een toename van het bloedureum en plasmacreatinine.

Deze voorbijgaande functionele nierinsufficiëntie heeft geen gevolgen bij personen met een normale nierfunctie, maar kan een reeds bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

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

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensine systeem. Daarom wordt het gebruik van telmisartan/indapamide niet aanbevolen.

Aortaklep- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Net als bij andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Diabetespatiënten die worden behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten kan hypoglykemie optreden tijdens de behandeling met telmisartan/indapamide. Daarom moet bij deze patiënten een passende bloedglucosecontrole worden overwogen; indien geïndiceerd kan een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica nodig zijn.

Leverinsufficiëntie

Telmisartan/indapamide dient niet te worden gegeven aan patiënten met cholestasis, galgangobstructies 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.

Hepatische encefalopathie

Wanneer de leverfunctie is aangetast, kunnen thiazidegerelateerde diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. Als dit gebeurt, moet de toediening van telmisartan/indapamide onmiddellijk worden stopgezet.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen 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). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Overige aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie grotendeels afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals bij ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekten, waaronder nierarteriestenose), is behandeling met middelen die dit systeem beïnvloeden — zoals telmisartan — in verband gebracht met het optreden van acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

Water- en elektrolytenbalans

Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering van telmisartan/indapamide, kan voorkomen bij patiënten die een volume- en/of natriumdepletie hebben door therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen dienen vóór toediening van

telmisartan/indapamide gecorrigeerd te worden. Volume- en/of natriumdepleties dienen vóór toediening van telmisartan/indapamide gecorrigeerd te worden.

Plasma natrium

Voordat de behandeling wordt gestart, moet het natriumgehalte in het plasma worden gemeten en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. Elke behandeling met een diureticum kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. De daling van het natriumgehalte in het plasma kan aanvankelijk asymptomatisch zijn. Daarom is regelmatige controle essentieel, en moet deze bij oudere patiënten en patiënten met levercirrose zelfs nog vaker plaatsvinden.

Plasmakalium

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

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

Voordat het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden overwogen wordt, moet een risico-batenanalyse gemaakt worden.

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

- Diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)
- Combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische klassen van geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken zijn onder meer: kaliumhoudende zoutvervangers, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (zoals ciclosporine en tacrolimus) en trimethoprim.
- Bijkomende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bv. infectieuze aandoening), celafbraak (bv. acute ledemaat ischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid letsel).

Het nauwlettend controleren van het serumkalium van risicopatiënten wordt aangeraden.

Hypokaliëmie

Het grootste risico van thiazide en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie. Het risico op hypokaliëmie (< 3,4 mmol/l) moet worden vermeden, met name bij ouderen, ondervoede patiënten en patiënten die meerdere geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken. Extra voorzichtigheid is ook geboden bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, bij patiënten met coronaire hartziekte en bij hartfalenpatiënten, vanwege het verhoogde risico op aritmieën. In deze situatie verhoogt hypokaliëmie zowel de cardiale toxiciteit van digitalispreparaten als het risico op aritmieën.

Ook personen met een verlengd QT-interval, of dit nu aangeboren is of iatrogeen, lopen een verhoogd risico. Hypokaliëmie, evenals bradycardie, vormt een predisponerende factor voor het ontstaan van ernstige aritmieën, in het bijzonder de mogelijk fatale '*torsades de pointes*'.

In alle hierboven aangegeven situaties is een frequentere controle van het plasmakalium vereist. De eerste metingen van het plasmakalium moet worden uitgevoerd tijdens de eerste week volgend op de start van de behandeling. Detectie van hypokaliëmie vereist de correctie ervan.

Plasmacalcium

Thiazide- en verwante diuretica kunnen de calciumuitscheiding via de urine verminderen en een lichte, voorbijgaande stijging van het plasmacalciumgehalte veroorzaken. Manifeste hypercalciëmie kan het gevolg zijn van voorheen niet-herkende hyperparathyreoïdie. In deze situatie moet de behandeling worden stopgezet voordat de bijnierschilddrievleesfunctie wordt onderzocht.

Bloedglucose

Regelmatige controle van de bloedglucose is belangrijk bij diabetespatiënten, vooral bij aanwezigheid van hypokaliëmie.

Plasma-urinezuur

De neiging tot jichtaanvallen kan verhoogd zijn bij patiënten met hyperurikemie.

Fotosensitiviteit

Er zijn gevallen van fotosensitiviteitsreacties gemeld bij het gebruik van thiaziden en thiazide-gerelateerde diuretica. Indien fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om deze te stoppen. Als een volgende toediening van de telmisartan/indapamide toch noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide of sulfonamidegeneesmiddelen kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut geslotenhoekglaucoom. 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. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van het geneesmiddel. Overweging van directe medicamenteuze of operatieve behandelingen kan nodig zijn als de intraoculaire druk niet onder controle te brengen is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenhoekglaucoom kan een voorgeschiedenis zijn van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Etnische verschillen

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

Overige

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

YLPIO bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Digoxine

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxine piekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stopzetten van telmisartan/indapamide dienen de digoxinespiegels gecontroleerd te worden om de niveaus binnen het therapeutisch bereik te behouden.

Telmisartan kan hyperkaliëmie veroorzaken, net als andere geneesmiddelen die werken op het renine-angiotensine-aldosteron systeem (zie rubriek 4.4). Het risico kan toenemen wanneer telmisartan wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, zoals kaliumhoudende zoutvervangers, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (zoals ciclosporine of tacrolimus) en trimethoprim.

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

Combinaties die niet worden aangeraden

Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten, zoals telmisartan, verminderen diuretica geïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen, of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen tot een significante stijging van het serumkalium leiden. Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege aangetoonde hypokaliëmie dient dit voorzichtig te gebeuren en moet het serumkalium nauwlettend gevolgd worden.

Lithium

Er is melding gemaakt van een reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en -toxiciteit tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en angiotensine-converterende-enzymremmers (ACE-remmers), en angiotensine-II-receptorantagonisten, waaronder telmisartan. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te controleren.

Verhoogde plasma-lithiumspiegels met tekenen van overdosering, zoals bij een zoutvrij dieet (waardoor de lithiumuitscheiding via de urine vermindert), zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en indapamide. Als het gebruik van diuretica echter noodzakelijk is, zijn zorgvuldige controle van het lithiumgehalte in het plasma en aanpassing van de dosering vereist.

Combinaties die voorzichtigheid vereisen bij het gebruik

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

NSAID's (nl. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het antihypertensief 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 angiotensine II-receptorantagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, wat meestal omkeerbaar is.

Combinatie van NSAID's (via systemische toediening), waaronder COX-2-selectieve remmers of hoge doses salicylzuur (≥ 3 g/dag), met indapamide kan mogelijk leiden tot een verminderd antihypertensief effect van indapamide. Er bestaat een risico op acuut nierfalen bij gedehydrateerde patiënten (verminderde glomerulaire filtratie). Hydratatie van de patiënt en controle van de nierfunctie bij aanvang van de behandeling zijn noodzakelijk.

Daarom dient deze combinatie telmisartan/indapamide voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten dienen adequaat gehydrateerd te zijn, en het is raadzaam om de nierfunctie te controleren na de aanvang van de gelijktijdige behandeling en vervolgens periodiek.

Bij één onderzoek leidde gelijktijdige toediening van telmisartan en ramipril tot een toename van maximaal 2,5 maal de AUC₀₋₂₄ en C_{max} van ramipril en ramiprilat. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend.

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

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

Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren

- klasse Ia antiaritmica (kinidine, hydrokinine, disopyramide),
- klasse III antiaritmica (amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide),

- sommige antipsychotica:
 - fenothiazinen (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),
 - benzamiden (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
 - butyrofenonen (droperidol, haloperidol),
- andere: bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, vooral *torsades de pointes* (hypokaliëmie is een risicofactor).

Controle op hypokaliëmie en eventuele correctie is vereist voordat deze combinatie met telmisartan/indapamide wordt geïntroduceerd. Klinische controle, controle van plasma-elektrolyten en ECG-monitoring zijn noodzakelijk.

Het gebruik van stoffen die niet het nadeel hebben dat ze *torsades de pointes* veroorzaken bij hypokaliëmie, wordt aanbevolen.

Angiotensine-converterende-enzym (ACE)-remmers

Er bestaat een risico op plotselinge hypotensie en/of acuut nierfalen wanneer behandeling met een ACE-remmer wordt gestart bij bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met nierarteriestenose).

Bij hypertensie, wanneer een eerdere behandeling met diuretica natriumdepletie kan hebben veroorzaakt, is het noodzakelijk:

- ofwel het diureticum 3 dagen voor aanvang van de behandeling met de ACE-remmer te stoppen en indien nodig opnieuw een hypokaliëmisches diureticum te starten,
- of lage begintdoses van de ACE-remmer te geven en de dosis geleidelijk te verhogen.

Bij congestief hartfalen wordt aanbevolen de behandeling met een ACE-remmer te starten met een zeer lage dosis, eventueel na verlaging van de dosis van het gelijktijdig toegediende hypokaliuretische diureticum.

In alle gevallen is het noodzakelijk om de nierfunctie (plasmacreatinine) tijdens de eerste weken van de behandeling met een ACE-remmer te controleren.

Andere stoffen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken: amfotericine B (IV), gluco- en mineralocorticoiden (via systemische toediening), tetracosactide, stimulerende laxemiddelen

Verhoogd risico op hypokaliëmie (additief effect).

Controle van plasmakalium en correctie indien nodig. Dit moet vooral in gedachten worden gehouden bij gelijktijdige behandeling met digitalis. Het gebruik van niet-stimulerende laxemiddelen wordt aanbevolen.

Baclofen

Er werd een verhoogd antihypertensief effect waargenomen.

Hydratatie van de patiënt en controle van de nierfunctie bij aanvang van de behandeling wordt aangeraden.

Digitalispreparaten

Er bestaat een risico op hypokaliëmie, wat kan predisponeren tot de toxische effecten van digitalis.

Controle van plasmakalium en ECG wordt aanbevolen en indien nodig moet de behandeling worden aangepast.

Allopurinol

Gelijktijdige behandeling met indapamide kan overgevoelheidsreacties op allopurinol verhogen.

Combinaties die aandacht behoeven

Andere antihypertensieve middelen

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van

bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3 and 4.4).

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 versterkt worden door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamtereen)

Hoewel rationele combinaties bij sommige patiënten nuttig kunnen zijn, kunnen hypokaliëmie (vooral bij patiënten met nierfalen of diabetes) of hyperkaliëmie alsnog optreden. Plasmakalium en ECG moeten worden gecontroleerd en indien nodig moet de behandeling worden herzien.

Metformine

Verhoogd risico op door metformine geïnduceerde lactatacidose als gevolg van mogelijk functioneel nierfalen in verband met diuretica, en in het bijzonder lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatinine hoger is dan 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Bij uitdroging veroorzaakt door diuretica is er een verhoogd risico op acuut nierfalen, vooral bij gebruik van grote doses jodiumhoudende contrastmiddelen.

Rehydratatie vóór toediening van de jodiumhoudende stof is vereist.

Imipramine-achtige antidepressiva, neuroleptica

Er kan een antihypertensief effect optreden en het risico op orthostatische hypotensie kan toenemen (additief effect).

Calcium (zouten)

Er bestaat een risico op hypercalciëmie als gevolg van verminderde eliminatie van calcium via de urine.

Ciclosporine, tacrolimus

Er werd een risico op verhoogde plasmacreatiniewaarden waargenomen, zonder verandering in de circulerende ciclosporinespiegels, zelfs bij afwezigheid van water- of natriumdepletie.

Corticosteroiden, tetracosactide (systemische toediening)

Verminderd antihypertensief effect (water- of natriumretentie als gevolg van corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van YLPIO wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

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

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van telmisartan bij zwangere vrouwen. Bij studies met dieren werd voortplantingstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet sluitend, maar een kleine toename van het risico kan 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. Tenzij voortgezette behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden, overschakelen op alternatieve antihypertensiva waarvan bekend is dat ze veilig zijn tijdens de zwangerschap. 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, oligohydramniet, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. (Zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan angiotensine-II-receptorantagonisten vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echografie van de nierfunctie en schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeder angiotensine-II-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Als algemene regel geldt dat het gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap moet worden vermeden en nooit mag worden toegepast voor de behandeling van fysiologisch oedeem. Diuretica kunnen foetoplacentaire ischemie veroorzaken, met een risico op verminderde foetale groei.

Er zijn weinig of geen gegevens (minder dan 300 zwangerschapsresultaten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume bij de moeder evenals de uteroplacentaire bloedstroom verminderen, wat foetoplacentale ischemie en groeivertraging kan veroorzaken.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van indapamide te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Behandeling met YLPIO wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Als de behandeling noodzakelijk is en er geen alternatieve behandeling met een beter veiligheidsprofiel is, moet de borstvoeding worden stopgezet.

Omdat er geen gegevens bekend zijn met betrekking tot het gebruik van telmisartan tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, wordt Telmisartan niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven gewenst, met name bij het geven van borstvoeding aan neonaten of prematuren.

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide/metabolieten in de moedermelk. Indapamide behoort tot de thiazide-achtige diuretica, die tijdens de borstvoedingsperiode geassocieerd zijn met een afname of zelfs suppressie van de lactatie. Overgevoeligheid voor sulfonamide-derivaten en hypokaliëmie kunnen optreden.

Een mogelijk risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

Reproductietoxiciteitsstudies toonden geen effect van indapamide op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de menselijke vruchtbaarheid verwacht.

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

Wanneer met een voertuig wordt gereden of een machine wordt bediend, dient er rekening mee te worden gehouden dat bij een behandeling van hoge bloeddruk, zoals een behandeling met telmisartan, soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

Indapamide heeft geen invloed op de waakzaamheid, maar bij individuele patiënten kunnen verschillende reacties optreden door de bloeddrukdaling, vooral aan het begin van de behandeling of bij toevoeging van een ander antihypertensivum. Daardoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Telmisartan

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

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

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

Indapamide

De meest gemelde bijwerkingen zijn overgevoeligheidsreacties, voornamelijk van dermatologische aard, vooral bij personen met een aanleg voor allergische en astmatische reacties, en maculopapulaire huiduitslag.

In klinische studies trad hypokaliëmie (plasmakalium $< 3,4$ mmol/l) op bij 25% van de patiënten, waarbij 10% een plasmakaliumwaarde $< 3,2$ mmol/l had na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het kaliumgehalte 0,41 mmol/l.

De meeste bijwerkingen met betrekking tot zowel klinische als laboratoriumparameters zijn dosisafhankelijk.

Overzicht van bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie: 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).

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Vaak ($> 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>		urinewegsinfectie inclusief cystitis, infectie van de bovenste luchtwegen inclusief faryngitis en sinusitis	sepsis inclusief fatale afloop ¹		

<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>		anemie	eosinofilie, trombocytopenie	agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie	
<u>Immuunsysteem aandoeningen</u>			anafylactische reactie, overgevoeligheid		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		hyperkaliëmie	hypoglykemie (bij diabetespatiënten)	hypercalciëmie	kaliumdepletie met hypokaliëmie, vooral ernstig bij bepaalde hoogrisicopopulaties (zie sectie 4.4), hyponatriëmie
<u>Psychische stoornissen</u>		slapeloosheid, depressie	angst		
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>		syncope	slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, paresthesie		
<u>Oogaandoeningen</u>			problemen met het gezichtsvermogen		myopie, wazig zien, choroidale effusie
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>		duizeligheid			
<u>Hartaandoeningen</u>		bradycardie	tachycardie	hartritmestoornis	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
<u>Bloedvataandoeningen</u>		hypotensie ² , orthostatische hypotensie			
<u>Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>		dyspneu, hoesten		Interstitiële longziekte ³	
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>		buikpijn, diarree, dyspepsie, winderigheid, braken	droge mond, maagklachten, dysgeusie, misselijkheid, constipatie	pancreatitis	
<u>Lever- en galaandoeningen</u>			abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever ⁴		mogelijkheid van het ontstaan van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie

					e (zie rubrieken 4.3 en 4.4), hepatitis
<u>Huid- en onderhuidaan- doeningen</u>	allergische en astmatische reacties, overgevoelighedsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met een aanleg voor allergische en astmatische reacties), maculopapulair huiduitslag	pruritus, hyperhidrosis, huiduitslag, purpura	angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erythema, urticaria, geneesmiddelen huiduitslag, toxische huiduitslag	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom	mogelijke verergering van reeds bestaande acute verspreide lupus erythematosus, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4)
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</u>		rugpijn (bv. sciatica), spierkrampen, myalgie	artralgie, pijn in ledematen, pijnlijke pees (tendinitis-achtige symptomen)		
<u>Nier- en urinewegaan- doeningen</u>		nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen			
<u>Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen</u>		pijn op de borst, asthenie (zwakte)	griepachtige symptomen		
<u>Onderzoeken</u>		verhoogde bloedcreatinine-spiegel	verlaagd hemoglobine, verhoogde plasmawaarden van urinezuur, leverenzymen en creatininefosfokinase		QT-verlenging elektrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.5), verhoogde bloedglucose

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ 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.

² Hypotensie

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

³ Interstitiële longziekte

In de postmarketingfase zijn gevallen van interstitiële longziekte gerapporteerd die temporeel geassocieerd werden met het gebruik van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

⁴ *Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever*

De meeste meldingen van abnormale leverfunctie of leveraandoeningen uit de postmarketingfase betroffen Japanse patiënten. Japanse patiënten hebben meer kans deze bijwerkingen te ervaren.

Intestinaal angio-oedeem

GevalLEN van intestinaal angio-oedeem zijn 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. Beroepsbepenen 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 over overdosering met telmisartan bij de mens.

Symptomen

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

Indapamide is vrij van toxiciteit bevonden bij een dosis tot 40 mg. TekenEN van acute vergiftiging zijn vooral water-/elektrolytenstoornissen (hyponatriëmie, hypokaliëmie). Klinisch kunnen symptomen zoals misselijkheid, braken, hypotensie, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwarring en polyurie of oligurie optreden, die kunnen escaleren tot anurie als gevolg van hypovolemie.

Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig gecontroleerd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

De behandeling van de overdosering is afhankelijk van de tijd die sinds ingestie verlopen is en de ernst van de symptomen. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering.

Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd en indien nodig te worden gecorrigeerd. Bij het optreden van hypotensie dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en moet snel gestart worden met zout- en volumesuppletie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem, angiotensine II-receptorblokkers (ARB's) en diuretica, ATC-code: C09DA07.

Het geneesmiddel YLPIO bevat een combinatie van twee antihypertensieve werkzame stoffen: de angiotensine II-receptorantagonist telmisartan en het thiazide-achtige diureticum indapamide.

Telmisartan

Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal werkende en specifieke angiotensine II-receptor (type AT1)-antagonist.

Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT1-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan

vertoont geen partieel agonisme op de AT1-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT1-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT2 en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine-converterende-enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename te verwachten van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen.

Bij de mens blokkeert een dosis van 80 mg telmisartan bijna volledig de door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van essentiële hypertensie met telmisartan

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

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

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. De mate waarin de diuretische en natriuretische effecten van het geneesmiddel bijdragen aan de hypotensieve activiteit van het middel, moet nog worden vastgesteld. De antihypertensieve effectiviteit van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen antihypertensiva (dit is aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Na het abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk gedurende een periode van een paar dagen geleidelijk terug naar de waarden van voor de behandeling, zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound-hypertensie.

De incidentie van een droge hoest was significant lager bij patiënten die met telmisartan werden behandeld dan bij diegenen die ACE-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct met elkaar vergeleken werden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telmisartan/indapamide bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Indapamide

Werkingsmechanisme

Indapamide is een sulfonamideafgeleide met een indoolring, farmacologisch verwant aan thiazidediuretica, die werkt door het remmen van de natriumreabsorptie. Het verhoogt de uitscheiding van natrium en chloriden in de urine en, in mindere mate, de uitscheiding van kalium en magnesium, waardoor de urineproductie toeneemt en een antihypertensieve werking ontstaat.

Farmacodynamische effecten

Het antihypertensieve effect van indapamide treedt op bij doseringen waarbij het diuretische effect mild van aard is. De persistentie van antihypertensieve effecten is ook waargenomen bij functioneel anefrische hypertensieve patiënten.

Net als bij andere diuretica omvat het vasculaire werkingsmechanisme van indapamide:

- een vermindering van de contractiliteit van de vasculaire gladde spier als gevolg van een wijziging in de transmembrane ionenuitwisseling (voornamelijk calcium);
- vasodilatatie door stimulatie van de synthese van prostaglandine PGE₂ en de vasodilator en plaatjesaggregatieremmer prostacycline PGI₂.

Indapamide vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Thiazide- en verwante diuretica hebben een therapeutisch effect dat boven een bepaalde dosis afvlakt, terwijl de incidentie van bijwerkingen verder toeneemt. De dosis mag niet worden verhoogd als de behandeling niet effectief is.

Het is ook aangetoond, op korte, middellange en lange termijn bij hypertensieve patiënten, dat indapamide:

- geen invloed heeft op het lipidenmetabolisme (triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol);
- geen invloed heeft op het koolhydraatmetabolisme, zelfs niet bij diabetische hypertensieve patiënten.

Telmisartan/indapamide-combinatie

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verschillende onderzoeken hebben een zeer goede werkzaamheid en veiligheid van de telmisartan/indapamide-combinatie aangetoond.

Deze onderzoeken toonden aan dat een 8-12 weken durende combinatiebehandeling resulteerde in een grotere verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk en minder bijwerkingen dan monocomponenttherapieën.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Telmisartan wordt snel geabsorbeerd maar de hoeveelheid die geabsorbeerd wordt, varieert. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan is ongeveer 50%. Wanneer telmisartan met voedsel wordt ingenomen, varieert de afname van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC_{0-∞}) van telmisartan van ongeveer 6% (dosis van 40 mg) tot ongeveer 19% (dosis van 160 mg). Drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties vergelijkbaar, of telmisartan nu op de nuchtere maag of met voedsel wordt ingenomen.

De biologische beschikbaarheid van indapamide is hoog (93%). Na orale toediening van 2,5 mg indapamide is de tijd die nodig is om de pieks serumconcentraties (t_{max}) te bereiken 1-2 uur.

Distributie

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

De binding van indapamide aan plasma-eiwitten is meer dan 75%.

In vergelijking met eenmalige toediening leidt herhaalde toediening van indapamide tot een verhoging van de plasmaconcentraties in de steady state. De steady-state plasmaconcentratie blijft stabiel en er vindt geen accumulatie plaats.

Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot de glucuronide van de oorspronkelijke verbinding. Voor het conjugaat is geen farmacologische werking vastgesteld.

Indapamide wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

Telmisartan wordt gekarakteriseerd door een bi-exponentiële eliminatiekinetiek met een terminale halfwaardetijd van >20 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) nemen niet proportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de

aanbevolen dosis wordt ingenomen. De plasmaconcentraties waren hoger bij vrouwen dan bij mannen, zonder relevante invloed op de werkzaamheid.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna geheel uitgescheiden via de feces, voornamelijk als onveranderd product. De cumulatieve hoeveelheid die via de urine wordt uitgescheiden is <1% van de dosis. De totale plasmaklaring (Cl_{tot}) is hoog (ongeveer 1.000 ml/min) in vergelijking met de hepatische bloeddorstrooming (ongeveer 1.500 ml/min).

60-80% van het ingenomen indapamide wordt uitgescheiden via de nieren, voornamelijk in de vorm van metabolieten. De renale klaring is minder dan 10% van de totale systemische klaring. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van indapamide is 14-24 uur (gemiddeld 18 uur).

Lineariteit / niet-lineariteit

Aangenomen wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen klinisch relevante reductie van het therapeutisch effect van telmisartan veroorzaakt. Er bestaat geen lineaire relatie tussen doseringen en plasmaspiegels. C_{max} en (in mindere mate) AUC stijgen disproportioneel bij doses van telmisartan boven 40 mg.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van twee doseringen van telmisartan werd beoordeeld als secundaire doelstelling bij hypertensieve patiënten (n=57) in de leeftijd van 6 tot <18 jaar, na het nemen van telmisartan 1 mg/kg of 2 mg/kg gedurende een vier weken durende behandelperiode. Farmacokinetische doelstellingen omvatten onder meer de bepaling van de steady-state van telmisartan bij kinderen en adolescenten en onderzoek naar leeftijdsgerelateerde verschillen. Hoewel de studie te klein was voor een adequate beoordeling van de farmacokinetiek bij kinderen onder de 12 jaar, kwamen de resultaten over het algemeen overeen met de bevindingen bij volwassenen en bevestigden de niet-lineariteit van telmisartan, met name voor C_{max} .

Geslacht

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

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige en ernstige nierinsufficiëntie werd een verdubbeling van de plasmaconcentratie van telmisartan waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd werden, werden echter lagere plasmaconcentraties waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is telmisartan zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden en kan het niet door dialyse worden verwijderd. De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie. De farmacokinetische parameters van indapamide blijven ongewijzigd bij patiënten met nierfalen.

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten doses telmisartan die vergelijkbaar waren met de blootstelling in het klinische therapeutische bereik een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en veranderingen in de renale hemodynamiek (toename in bloed urea nitrogen (BUN) en creatinine) alsmede een toename van het serumkalium bij normotensieve dieren. Bij honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Bij ratten en honden werd ook beschadiging van de maagslijmwand (erosie, ulcera of ontsteking) waargenomen. Deze farmacologisch gemiddelde bijwerkingen, reeds bekend van preklinische studies met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, konden worden voorkomen door oraal extra zout toe

te dienen. Bij beide diersoorten werd een toename in de plasmarenine-activiteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, die ook een klasse-effect zijn van 15 ACE-remmers en andere angiotensine-II-receptorantagonisten, lijken klinisch niet van belang te zijn. Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de post-natale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen. Er was geen bewijs voor mutageniciteit of relevante clastogene activiteit in *in vitro* studies, en er was geen bewijs voor carcinogeniciteit in ratten en muizen.

Hoge orale doses indapamide, toegediend aan verschillende diersoorten (40 tot 8.000 keer hoger dan de therapeutische dosis), hebben een versterking van de diuretische eigenschappen van indapamide aangetoond. De belangrijkste symptomen van intoxicatie in acute toxiciteitsstudies met intraveneus of intraperitoneaal toegediend indapamide waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, namelijk bradypneu en perifere vasodilatatie. Het testen van indapamide op mutageniteit en carcinogeniteit leverde negatieve bevindingen op. Reproductietoxiciteitsonderzoek met indapamide heeft geen embryotoxiciteit of teratogeniteit aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Natriumhydroxide
Povidon 25
Magnesiumstearaat (E470b)

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 licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC Al blisterverpakking, doos
Verpakkingsgrootte: 30, 60, 90, 100, 120 of 180 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

YLPIO moet in de verzegelde blisterverpakking worden bewaard. De tabletten mogen pas kort voor de inname uit de blisterverpakking worden gehaald.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1
Michle, 140 00 Praag 4
Tsjechië

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

RVG 132781

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST