

Indicatie

- Behandeling van essentiële hypertensie;
- Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:
 - o Manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte of perifere vaatlijden) of
 - o Type 2 diabetes mellitus met gedocumenteerde eindorgaanschade

Start criterium: start een antihypertensivum bij herhaalde systolische bloeddruk > 150 mm Hg en diastolische bloeddruk >70 mm Hg en indien leefstijlmaatregelen onvoldoende effect hebben. Specifieke omstandigheden die pleiten voor kiezen van een ACE-remmer of angiotensine II receptor blokker (ARB) als bloeddrukverlager: verhoogde albuminurie, eerder myocardiinfarct/coronairlijden, hartfalen, atriumfibrilleren, diabetes mellitus.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Telmisartan wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hypertensie en reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, CVA, perifere vaatlijden of diabetes mellitus type 2 wegens aangetoonde effectiviteit, gunstig bijwerkingenprofiel, gebruiksgemak en ervaring. Wel dient rekening gehouden te worden met een groot interactiepotentieel: met name i.c.m. andere middelen die de nierfunctie kunnen verminderen of het kalium kunnen verhogen of i.c.m. renaal geklaarde middelen met een smalle therapeutische breedte.

Dosering:

Essentiële hypertensie (20, 40 en 80 mg)

Aanbevolen dosering 40 mg 1x/dag, indien nodig na 4–8 weken verhogen tot 80 mg 1x/dag; in sommige gevallen is 20 mg 1x/dag voldoende.(1)

Cardiovasculaire preventie (80 mg)

Aanbevolen dosering 80 mg 1x/dag. Het is niet bekend of een lagere dosering effectief is.(1)

Gebruiksgemak:

Kleine ronde witte tabletten van 20 mg (diameter 2,5 mm), 40 mg (diameter 3,8 mm) en 80 mg (diameter 4,6 mm) éénmaal daags. De tabletten kunnen vernalen worden maar zijn niet dispergeerbaar.

Stoppen van de medicatie:

Bij een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een systolische bloeddruk van 160-190 mmHg wordt bij een levensverwachting van <2 jaar acceptabel geacht, mits er geen klachten zijn. Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van

hartfalen. Stop angiotensine II-antagonisten bij patiënten met klinisch relevante hyperkaliëmie ($> 5,5$ mmol/l). Stop de combinatie aldosteron antagonist met kaliumspaarder zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie. Stop de combinatie van ACE-remmer met angiotensine II-antagonist. Overweeg verlagen of staken angiotensine II-antagonisten bij orthostatische hypotensie. Bij kwetsbare ouderen (niet in de laatste levensfase), bouw bloeddrukverlagers af bij een lage diastolische bloeddruk (<70 mmHg) en accepteer een systolische bloeddruk tot 150 mmHg.(4)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen met hypertensie is middelgroot (200-1000), het aantal in RCT's bestudeerde ouderen voor preventie van cardiovasculaire aandoeningen is zeer groot (>5000).

Effectiviteit:

Placebogecontroleerde studies hypertensie

Ten opzichte van placebo verlaagde telmisartan de systolische en diastolische bloeddruk significant ($p \leq 0,03$). (6)

Actiefgecontroleerde studies hypertensie

Na 26 weken was er geen significant verschil in bloeddrukdaling tussen behandeling met telmisartan en enalapril.(5) Telmisartan gebruik was geassocieerd met een vergelijkbare bloeddrukdaling als met hydrochloorthiazide (6) en een grotere bloeddrukdaling dan ramipril.(8)

Placebogecontroleerde studie cardiovasculaire morbiditeit

Ten opzichte van de controle was telmisartan gebruik geassocieerd met een significant lagere incidentie van ziekenhuisopname wegens cardiovasculaire events , maar niet met een lager risico op het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire sterfte of hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname.(7)

Actiefgecontroleerde studie cardiovasculaire morbiditeit

In patiënten met een vasculaire aandoening of hoog risico diabetes zonder hartfalen was telmisartan na 56 maanden vergelijkbaar met ramipril op het primaire eindpunt (sterfte door cardiovasculaire oorzaak, myocard infarct, beroerte of hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname).(8)

Bijwerkingen:

Er zijn voor telmisartan geen bijwerkingen die vaak of heel vaak voorkomen ($> 1\%$) (2). In een klinische hypertensie studie waren de meest voorkomende bijwerkingen van telmisartan: hoesten, diarree, duizeligheid en hoofdpijn.(5).

Bij gebruik van 80 mg telmisartan per dag voor secundaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte, perifeer vaatlijden of diabetes mellitus) waren hypotensie en hoest de meest voorkomende redenen om te stoppen met de medicatie.(7,8)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

Farmacokinetiek:

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen >65 jaar is verhoogd ten opzichte van gezonde volwassen mannen (37 versus 16 uur) en ten opzichte van patiënten (18-60 jaar) met hypertensie (19-25 uur versus 16 uur). Er is sprake van een grote inter-individuele variabiliteit met name voor wat betreft de C_{max} en eliminatie halfwaardetijd.(10)

Uitgebreide tekst**Dosis***Essentiële hypertensie (20, 40 en 80 mg)*

De doorgaans effectieve dosering bedraagt 40 mg éénmaal daags. Sommige patiënten hebben al voldoende effect bij een dagelijkse dosering van 20 mg. In gevallen waar de gewenste bloeddruk niet wordt bereikt, kan de dosis telmisartan worden verhoogd tot maximaal van 80 mg.(1)

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis vereist.(1)

Cardiovasculaire preventie (80 mg)

De aanbevolen dagelijkse dosering is 80 mg éénmaal daags. Het is niet bekend of doses lager dan 80 mg telmisartan effectief zijn in het verlagen van cardiovasculaire morbiditeit. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis vereist.(1)

Bij het starten van de behandeling met telmisartan in het kader van cardiovasculair risico management wordt aanbevolen nauwgezet de bloeddruk te controleren en zo nodig andere bloeddrukverlagende medicatie aan te passen.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Nee.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bepaalde ervaring is opgedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (<10 ml/min) en bij hemodialysepatiënten. Een lagere startdosis van 20 mg wordt aangeraden voor deze patiënten. Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Telmisartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger dan 40 mg zijn.(1)

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie en toediening**

Er bestaan kleine ronde witte tabletten van 20, 40 en 80 mg éénmaal daags. De tabletten mogen vermalen worden, maar zijn niet oplosbaar.

Telmisartan kan onafhankelijk van de maaltijd met of zonder voedsel ingenomen worden en moet met water worden ingenomen.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Bij een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een systolische bloeddruk van 160-190 mmHg zonder klachten lijkt bij een korte levensverwachting van <2 jaar acceptabel (4), hoewel er aanwijzingen zijn dat in patiënten in het verpleeghuis met een dementie het staken van anti-hypertensieve therapie geassocieerd is met slechtere uitkomsten dan het continueren ervan. (11)

Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen. Stop angiotensine II-antagonisten bij patiënten met klinisch relevante hyperkaliëmie ($> 5,5$ mmol/l). Stop de combinatie aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon) met kaliumspaarder (ACE-remmer, angiotensine II-antagonist, amiloride of triamteren) zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie. Stop de combinatie van ACE-remmer met angiotensine II-antagonist. Overweeg verlagen of staken angiotensine II-antagonisten bij orthostatische hypotensie.(4) Bij kwetsbare ouderen (niet in de laatste levensfase), bouw bloeddrukverlagers af bij een lage diastolische bloeddruk (<70 mmHg) en accepteer een systolische bloeddruk tot 150 mmHg.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCT's)

Hypertensie: >65 jaar: 189 mannen en 262 vrouwen.

Cardiovasculair risicomanagement: >65 jaar: 3960 mannen en 1788 vrouwen.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-75 jaar: 8.645 mannen en 7.832 vrouwen.

≥ 75 jaar: 8.469 mannen en 11.249 vrouwen.

Telmisartan is sinds 1999 internationaal in de handel. (1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Actief gecontroleerde studie hypertensie

In een multicenter, dubbelblinde RCT werden patiënten met hypertensie (SBD 179 ± 18 mmHg; DBD 101 ± 5 mmHg) behandeld met telmisartan (20-80 mg; $n=139$; 71 ± 5 jaar; 28% ≥ 75 jaar; 59% vrouw) of enalapril (5-20 mg; $n=139$; 71 ± 5 jaar; 24% ≥ 75 jaar; 56% vrouw). Gedurende 12 weken werd in 4-wekelijkse intervallen de dosis verhoogd totdat de DBD lager was dan 90 mmHg. Indien de bloeddruk na 12 weken onvoldoende onder controle was, werd aanvullend behandeld met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide.

Zowel telmisartan als enalapril gaf klinisch relevante bloeddrukverlaging. Na 26 weken was het effect op de DBD -12,8 mmHg voor telmisartan en -11,4 mmHg voor enalapril

($p=0,074$). Het effect op de SBD was -22 mmHg voor telmisartan en -20 mmHg voor enalapril ($p=0,35$).

Zowel telmisartan als enalapril waren effectief bij ouderen <75 jaar en ≥ 75 jaar. Voor telmisartan was de verlaging van de SBD en DBD groter in ouderen <75 jaar (-24 en -13,2 mmHg) dan in ouderen ≥ 75 jaar (resp. -17 en -11,9 mmHg). Voor enalapril was dit precies andersom: voor ouderen <75 jaar resp. -19,4 en -10,7 mmHg (SBD/DBD) en voor ouderen ≥ 75 jaar resp. -22,5 en -13,6 mmHg (SBD/DBD).

Voor telmisartan was de verlaging van de SBD en DBD groter in oudere vrouwen (resp. -22,7 en -13,8 mmHg) dan in oudere mannen (resp. -21,2 en -11,4 mmHg). Het percentage vrouwen in deze studie dat een DBD <90 mmHg bereikte was groter dan bij mannen (68 versus 56%).

Voor telmisartan was het percentage dat de gewenste DBD bereikte, gelijk voor ouderen <75 jaar en ≥ 75 jaar (beide 63%). Voor enalapril was dit hoger voor ouderen ≥ 75 jaar (72%) dan ouderen <75 jaar (59%). Het percentage ouderen <75 jaar en ≥ 75 jaar dat de gewenste SBD bereikte werd niet gegeven.(5)

Placebo en actief gecontroleerde studie hypertensie

In een gerandomiseerde dubbelblinde RCT (ARAMIS) werden patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie (SBD 163 ± 8 mmHg; DBD 83 ± 5 mmHg) behandeld met telmisartan (20, 40 of 80 mg; $n=623$; 63 ± 10 jaar; 50% ≥ 65 jaar; 59% vrouw), hydrochloorthiazide (12,5 mg; $n=205$; 63 ± 11 jaar; 52% ≥ 65 jaar; 54% vrouw) of placebo ($n=211$; 64 ± 10 jaar; 47% ≥ 65 jaar; 57% vrouw). Het primaire eindpunt was de verandering in SBD na 6 weken. De gemiddelde verlaging van de SBD na 6 weken was 15,6, 18 en 17 mmHg voor resp. 20, 40 en 80 mg telmisartan. In vergelijking: in de placebo groep was de daling 12 mmHg en bij hydrochloorthiazide 16 mmHg.

Het secundaire eindpunt was een SBD <140 mmHg of een reductie van >20 mmHg en werd bereikt in resp. 47%, 52% en 54% van de patiënten voor 20, 40 en 80 mg telmisartan. Voor placebo was dit 27% en voor hydrochloorthiazide 43%.

Concluderend bleek telmisartan (onafhankelijk van de dosering) beter te zijn dan placebo in het verlagen van de SBD en klinisch niet inferieur t.o.v. hydrochloorthiazide. Alleen 80 mg telmisartan was significant beter in het bereiken van het secundaire eindpunt dan hydrochloorthiazide.

Het effect op de diastolische bloeddruk (DBD) was klein (circa 2-3 mmHg daling) voor alle dosissen van telmisartan en hydrochloorthiazide. Voor placebo was er geen effect op de DBD.

Zowel in de oudere leeftijdsgroep (≥ 65 jaar) als in de leeftijd <65 jaar was telmisartan geassocieerd met een significant grotere reductie van de SBD ten opzichte van placebo ($P<0,03$).

In de groep ≥ 65 jaar werd met hydrochloorthiazide een significante reductie in SBD bereikt van -16 mmHg ($p=0,0001$ ten opzichte van placebo), maar in de groep <65 jaar was de reductie van SBD met hydrochloorthiazide niet significant beter dan met placebo (-15 mmHg; $p=0,18$). (6)

Geconcludeerd kan worden dat telmisartan zowel in de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar als in de leeftijdsgroep <65 jaar significant effectiever is dan placebo in het verlagen van de SBD.

Placebo gecontroleerde studie cardiovasculaire morbiditeit

In een RCT (TRANSCEND) werden patiënten (67 ± 7 jaar; 43% vrouw) met een voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte, perifere vaatlijden of diabetes met eindorgaanschade, behandeld met telmisartan (80 mg per dag; $n=2954$) of placebo

(n=2972). 30% had een bewezen intolerantie voor ACE-remmers. Co-medicatie bij aanvang was vergelijkbaar in beide groepen en bestond uit statines (55%), β -blokkers (57-59%), aspirine (11%), clopidogrel of ticlopidine (11%), antistollingsmiddelen (80%), diureticum (33%) en calciumkanaal blokker (40%). Aan het eind van de studie werden in de placebogroep significant meer diuretica gebruikt (34% vs 40%; $p<0,0001$), meer calciumkanaal blokkers (38% vs 46%; $p<0,0001$), α -blokkers (5% vs 7,5%; $p=0,002$), maar het gebruik van β -blokkers, statines en antistollingsmiddelen was aan het eind van de studie gelijk bij beide groepen.

Het primaire gecombineerde eindpunt was cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte, of ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen. Het secundaire gecombineerde eindpunt was cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte. Andere secundaire eindpunten waren nieuw gediagnosticeerd hartfalen, diabetes mellitus, atriumfibrilleren, cognitieve achteruitgang of dementie, nefropathie en arteriële revascularisatie. Andere eindpunten waren totale sterfte, angina pectoris, transient ischemic attack (TIA), diagnose van linker ventrikel hypertrofie, microvasculaire complicaties bij diabetes mellitus, veranderingen in bloeddruk, veranderingen in de enkel/arm ratio en nieuw gediagnosticeerde kanker. Ook werd de gecombineerde uitkomst van macro- en microvasculaire complicaties beoordeeld. De gemiddelde follow-up duur was 56 maanden.

Het gewogen gemiddelde bloeddrukverschil was hoger voor telmisartan dan voor placebo, maar met grote spreiding (SBD verschil van 4 ± 20 mmHg en DBD verschil van $2,2\pm 12$ mmHg).

Het primaire samengestelde eindpunt werd bereikt door 16% voor telmisartan en verschilde niet significant met de placebogroep (17%; HR 0,92; 95% CI 0,81-1,05; $p=0,216$).

Eén van de secundaire gecombineerde eindpunten (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte) werd bereikt door 13% voor telmisartan, vergeleken met 15% voor placebo (HR 0,87; 95% CI 0,76-1; $p=0,048$). Na correctie voor confounders was het verschil niet meer statistisch significant ($p=0,068$).

Subgroep analyse gebaseerd op leeftijd (65-75 jaar of ≥ 75 jaar) toonde geen significante verschillen op het secundaire gecombineerde eindpunten (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte en/of ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen) voor telmisartan vergeleken met ($p=0,895$ resp. $p=0,8$).

Het percentage ziekenhuisopname in verband met een cardiovasculair event was significant lager voor telmisartan (30,3%), vergeleken met placebo (33%; RR 0,92; 95% CI 0,85-0,99; $p=0,025$).(7)

Actief gecontroleerde studie cardiovasculaire morbiditeit

In een RCT (ONTARGET) werden patiënten (66 ± 7 jaar; 26-27% vrouw) met een vasculaire aandoening of een hoog risico op diabetes, gedurende gemiddeld 56 maanden behandeld met telmisartan (80 mg per dag; $n=8542$), ramipril (10 mg; $n=8576$) of een combinatie daarvan ($n=8502$). De gemiddelde bloeddrukverlaging was groter voor telmisartan (SBD -0,9 mmHg en DBD -0,6 mmHg) en voor de combinatie (SBD -2,4 mmHg en DBD -1,4 mmHg) dan voor ramipril.

Het primaire eindpunt was sterfte door cardiovasculaire oorzaak, myocardinfarct, beroerte, of hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname. Na gemiddeld 56 maanden was het primaire eindpunt bereikt in 1412 patiënten voor ramipril (16,5%) versus 1423 patiënten voor telmisartan (16,7%). Het effect van telmisartan was vergelijkbaar aan dat van ramipril (RR 1,01; 95% CI 0,94-1,09). Subgroep analyse naar leeftijd (<65 jaar, 65-

74 jaar en ≥ 75 jaar) liet zien dat er geen significant verschil in effectiviteit was tussen de leeftijdsgroepen (p-waarde voor interactie = 0,65).(8)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot het bloeddrukverlagende effect is bij volwassenen binnen 3 uur na aanvang van de therapie.(2, 9) Maximale bloeddrukdaling na 4-8 weken.(2) Er zijn geen aanwijzingen dat dit bij oudere patiënten anders is.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee.(6, 7)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Actief gecontroleerde studie hypertensie

In een multicenter, dubbelblinde RCT werden patiënten met hypertensie (SBD 179 ± 18 mmHg; DBD 101 ± 5 mmHg) gedurende 26 weken behandeld met telmisartan (20-80 mg; n=139; 71 ± 5 jaar; 28% ≥ 75 jaar; 59% vrouw) of enalapril (5-20 mg; n=139; 71 ± 5 jaar; 24% ≥ 75 jaar; 56% vrouw).

71% ervaaarde één of meer bijwerkingen voor zowel telmisartan als enalapril, waarvan volgens de onderzoekers resp. 25% en 37% gerelateerd was aan de behandeling.

De incidentie van hoesten was 6,5% voor telmisartan en 16% voor enalapril, daarentegen kwam diarree vaker voor bij telmisartan (4,3%) dan bij enalapril (2,2%). Duizeligheid en draaiduizeligheid kwam minder vaak voor bij telmisartan (3,6%) dan bij enalapril (6,5%). Verder gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, flatulentie, misselijkheid, toegenomen zweten, huiduitslag, neusverkoudheid, impotentie, vermoeidheid (1-3%). Er waren 18 ernstige bijwerkingen gedurende de dubbelblinde behandeling, waarvan er volgens de onderzoeker vijf gerelateerd waren aan een van beide behandelingen: voor telmisartan was er één melding van glaucoom en één melding van strabismus.(5)

Placebo en actief gecontroleerde studie hypertensie

In een gerandomiseerde dubbelblinde RCT (ARAMIS) werden patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie (SBD 163 ± 8 mmHg; DBD 83 ± 5 mmHg) gedurende 6 weken behandeld met telmisartan (20, 40 of 80 mg; n=623; 63 ± 10 jaar; 50% ≥ 65 jaar; 59% vrouw), hydrochloorthiazide of placebo. Bijwerkingen traden op in 20% voor telmisartan, 21% voor placebo en 22% voor hydrochloorthiazide. In totaal traden er 8 ernstige bijwerkingen op tijdens deze studie met telmisartan (2 voor placebo en 2 voor hydrochloorthiazide; aard onduidelijk, maar volgens auteurs niet gerelateerd aan de medicatie). 11 deelnemers met telmisartan staakten de behandeling in verband met een bijwerkingen, 5 voor placebo en 4 voor hydrochloorthiazide.(6)

Placebo gecontroleerde studie cardiovasculaire morbiditeit

In een RCT (TRANSCEND) werden patiënten (67 ± 7 jaar; 43% vrouw) met een voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte, perifere vaatlijden of diabetes met

eindorgaanschade, behandeld met telmisartan (80 mg per dag; n=2954) of placebo (n=2972). 30% had een vermoeden op een intolerantie voor ACE remmers. De gemiddelde follow-up was 56 maanden.

Het percentage dat stopte met de studie was vergelijkbaar voor telmisartan (21,6%) en voor placebo (23,8%, p=0,055). De meest voorkomende reden om te stoppen was hypotensie (n=29 [0,98%] voor telmisartan versus n=16 [0,54%] voor placebo; RR 1,82; p=0,049).(7)

Actief gecontroleerde studie cardiovasculaire morbiditeit

In een RCT (ONTARGET) werden patiënten (66±7 jaar; 26-27% vrouw) met een vasculaire aandoening of een hoog risico op diabetes, gedurende gemiddeld 56 maanden behandeld met telmisartan (80 mg per dag; n=8542), ramipril (10 mg; n=8576) of een combinatie daarvan (n=8502). Het percentage dat stopte met de medicatie was 23% voor telmisartan, 25% voor ramipril en 29% voor de combinatie (er was soms sprake van meerdere keren stoppen, omdat patiënten werden gestimuleerd om weer te beginnen met de studie). Belangrijkste redenen om te stoppen met de medicatie waren hypotensie (2,7%, 1,7% en 4,8% resp.), hoest (1,1%, 4,2% en 4,6% resp.), diarree (0,2%, 0,1% en 0,5% resp.), syncope (0,2%, 0,2% en 0,3% resp.), angio-oedeem (0,1%, 0,3% en 0,2% resp.) en nierfunctiestoornis (0,8%, 0,7% en 1,1% resp.). Telmisartan was geassocieerd met significant minder meldingen van hoest (p<0,001) en meer meldingen van hypotensie (p<0,001).(8)

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:

Geen (2)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen EudraVigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen bij ouderen vanaf 75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) ≥ 1,5 (puntschatter) versus mensen <75, ondergrens betrouwbaarheidsinterval ≥ 1 en minimaal aantal meldingen van 10:

evenwichtsstoornis, duizeligheid, bewustzijnsverlies, presyncope, aritmie, bloeddruk fluctuatie, bradycardie, hypotensie, palpitaties.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zelden (<0,01%) droge mond, gestoorde visus.

Delier: Nee.

Duizeligheid: soms (0,1-1%).

Valneiging en/of motorische functie: soms (0,1-1%) spierpijn, rugpijn, spierkrampen; zelden (<0,01%) artralgie, pijnlijke pees, tendinitis.

Sedatieve effecten: zelden (<0,01%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: soms (0,1-1%): (orthostatische) hypotensie.

Invloed op voedselinname: soms (0,1-1%): buikpijn, diarree, flatulentie, braken, dyspepsie; zelden (<0,01%) dysgeusie.

Hemostase: zelden (<0,01%) trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%): bradycardie, zelden (<0,01%) tachycardie.

Cognitie: nee.

Invloed op rijvaardigheid: nee.

Intoleranties en/of allergieën: soms (0,1-1%) hyperhidrose, jeuk, uitslag; zelden (<0,01%) erytheem, urticaria, (fataal) angio-oedeem, toxicodermie, eczeem.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het bijwerkingenpotentieel van telmisartan

Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer verhoogt de kans op hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie. Als dubbele RAAS-blokkade toch absoluut noodzakelijk wordt geacht, wordt geadviseerd dit alleen toe te passen onder supervisie van een gespecialiseerde arts bij afzonderlijk gedefinieerde patiënten (zonder diabetische nefropathie) bij wie de nierfunctie, bloeddruk en de elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij diabetespatiënten of bij een verminderde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) is het gebruik van telmisartan in combinatie met de renineremmer aliskiren gecontra-indiceerd.

Bij gecombineerd gebruik met NSAID's is er meer kans op achteruitgang van de nierfunctie en op hyperkaliëmie.

Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), heparine en andere plasmakalium verhogende geneesmiddelen (bv. trimethoprim, tacrolimus, ciclosporine) kunnen het effect op het serumkalium versterken en leiden tot hyperkaliëmie, met name bij gestoorde nierfunctie en hartfalen. Volgens de STOP NL criteria is controle van de serum kalium concentratie minimaal 1x per halfjaar gewenst.(3)

Vermindering van het effect van telmisartan

Gecombineerd gebruik met NSAID's kan het bloeddrukverlagend effect van telmisartan verminderen. Corticosteroiden kunnen eveneens het antihypertensieve effect verminderen.

Toename effect van telmisartan

Voorafgaande behandeling met hoge doses diuretica vergroot de kans op volumedepletie en hypotensie. Andere antihypertensiva en geneesmiddelen die hypotensie kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen) kunnen het bloeddrukverlagend effect versterken.

Toename concentratie

Bij combinatie met lithium kan door stijging van de lithiumconcentratie in het bloed de toxiciteit van lithium toenemen; als combinatie onvermijdelijk is, de lithiumspiegels nauwkeurig monitoren.

Bij combinatie met digoxine kan de plasmaspiegel van digoxine stijgen; daarom de digoxinespiegel controleren bij starten, dosisaanpassingen en na staken van telmisartan.

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Gestoorde leverfunctie, cholestase en/of obstructie van de galwegen.

Vooral bij volumedepletie, zoals bij hoge doseringen diuretica of bij diarree en/of braken is er meer kans op een hypotensieve reactie.

In geval van diabetes of verminderde nierfunctie in combinatie met bloeddrukverlagende medicatie die aliskiren bevat. (2)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Telmisartan is een angiotensinereceptorblokker (ARB) die de effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de bloeddorstrooming in de nieren, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteronafgifte antagoneert. Dit leidt onder andere tot vasodilatatie en een verminderde aldosteronsecretie. De bloeddrukverlagende werking treedt in na ong. 3 uur en houdt ten minste 24-48 uur aan. Het maximaal bloeddrukverlagend effect wordt na 4-8 weken bereikt.(2)

Telmisartan wordt na orale toediening snel en in wisselende mate geabsorbeerd. Voedsel vertraagt en vermindert de absorptie, maar dit is niet klinisch relevant. De biologische beschikbaarheid bedraagt gemiddeld 50%. De plasma-eiwitbinding bedraagt meer dan 99.5%. Het verdelingsvolume is ongeveer 500 liter. Telmisartan wordt door conjugatie gemetaboliseerd tot een inactief glucuronide. Het wordt vrijwel volledig uitgescheiden met de feces in onveranderde vorm. Minder dan 1% wordt uitgescheiden met de urine. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt meer dan 20 uur. Bij leverfunctiestoornis is de biologische beschikbaarheid verhoogd. De C_{max} en AUC zijn bij vrouwen ong. 3x, resp. 2x zo hoog dan bij mannen, maar dit is niet klinisch relevant. Wordt niet verwijderd door hemodialyse. De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.(1,10)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De farmacokinetiek van een enkele dosis telmisartan werd bestudeerd in ouderen (gem. 70 jaar; 65-78 jaar; n=12; 50% vrouw). Een enkele dosis van 20 mg telmisartan resulteerde in een C_{max} van 17,9 ng/ml ($\pm 42\%$). $T_{1/2}$ was 36,4 uur met een grote spreiding in individuele waarden (19-64 uur). Een enkele dosis van 120 mg telmisartan resulteerde in een C_{max} van 533 ng/ml ($\pm 42\%$); $T_{1/2}$ 37 uur (18-92 uur).(10)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De farmacokinetiek van multiple doses telmisartan (20 en 120 mg) werd gedurende 7 dagen bestudeerd in gezonde ouderen (n=12; gem. 70 jaar; 65-78 jaar; 50% vrouw). $C_{max,ss}$ voor 20 mg telmisartan was 28,3 ng/ml ($\pm 66\%$) en voor 120 mg telmisartan was $C_{max,ss}$ 592 ng/ml ($\pm 147\%$), T_{max} resp. 0,5 en 1 uur. $T_{1/2}$ was resp. 36 uur (19,4-64,1 uur) en 37 uur (18-92 uur).

De farmacokinetiek van multiple doses telmisartan (320 mg) werd gedurende 7 dagen bestudeerd in gezonde jonge mannen (n=10; 18-50 jaar). $C_{max,ss}$ varieerde van 1.1-10.3 mcg/ml, T_{max} 0,5-1 uur; $T_{1/2}$ was 25 uur.

De farmacokinetiek van multiple doses telmisartan (20, 40 en 80 mg) werd gedurende 7 dagen bestudeerd in patiënten met hypertensie (n=6; 18-60 jaar). Er was sprake van een grote interindividuele variabiliteit, met name voor wat betreft $C_{max,ss}$, $T_{1/2}$ 18,4-55,3 uur en onafhankelijk van de dosis.

Een tweede multiple dose farmacokinetische studie (n=40-41; 18-60 jaar) met 40, 80 en 120 mg telmisartan liet ook een grote interindividuele variabiliteit zien. Steady state werd bereikt binnen 7 dagen. Piek plasma concentraties namen disproportioneel toe met de dosis (resp. 130 ng/ml $\pm 73\%$, 465 ng/ml $\pm 125\%$ en 1046 ng/ml $\pm 146\%$). $T_{1/2}$ 19-23 uur was niet afhankelijk van de dosis.

In gezonde oudere vrouwen was er sprake van een hogere C_{max} en AUC ten opzichte van gezonde oudere mannen.(10)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee (1, 10).

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Indien telmisartan wordt gecombineerd met kaliumsparende diuretica, kalium supplementen, kalium bevattende zoutvervangers en andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen: monitoring van de serum kaliumconcentratie.(1)

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels aanbevolen.(1)

In diabetespatiënten die behandeld worden met insuline of antidiabetica kan hypoglycemie optreden tijdens telmisartan behandeling, daarom wordt in bloedglucose-monitoring aanbevolen in deze patiënten.(1)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter telmisartan tabletten. [Internet] Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinzalmono-epar-product-information_nl.pdf [Accessed 7th July 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst telmisartan. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tel-misartan> [Accessed 7th July 2023]
3. Nederlands huisartsen genootschap, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der pharmacie (KNMP) Apothekersorganisatie, Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen (EPHOR). STOP START NL criteria. [internet] available from: https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed 21th March 2022]
4. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Kennisdocument bloeddrukverlagende middelen. [internet] available from: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf [Accessed 26th August 2022]
5. Karlberg BE, Lins, LE, Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. J. of Hypertension 1999; 17:293-302
6. Manolis AJ, Reid JL, De Zeeuw D et.al. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. J. of Hypertension 2004; 22:1033–1037
7. Yusuf S. et. al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial (TRANSCEND) Lancet 2008; 372: 1174–83
8. Yusuf S. et.al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008;358:1547-59
9. Mallion JM, Siche JP, Lacourcière Y ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. J. of Human Hypertension 1999;13;657-664
10. Stangier J, Su CAPF en Roth W. Pharmacokinetics of Orally and Intravenously Administered Telmisartan in Healthy Young and Elderly Volunteers and in Hypertensive Patients. J. Int. Med. Res. 2000; 28: 149-167
11. Bogaerts JMK et al. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. Age Ageing. 2024 Jul 2;53(7):afae133.