

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen:

Elke tablet bevat 112 mg lactosemonohydraat en 169 mg sorbitol (E420).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Rood met witte ovale tablet met twee lagen, 5,2 mm groot, gegraveerd met het bedrijfslogo en de code 'H4'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

MicardisPlus 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.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Micardis 80 mg

Speciale populaties

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

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

Ouderen: Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

MicardisPlus 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

MicardisPlus dient in een gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).
- 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap:

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, met een alternatieve therapie begonnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie: MicardisPlus 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 MicardisPlus 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 MicardisPlus 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-aldosteron systeem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie: MicardisPlus mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige renale disfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van MicardisPlus bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met MicardisPlus 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 MicardisPlus gecorrigeerd te worden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem: Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en veranderingen in de nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) gerapporteerd bij daarvoor gevoelige personen, vooral bij gecombineerd gebruik van geneesmiddelen die op dit systeem werken. Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld door een ACE-remmer toe te voegen aan een angiotensine II-receptorantagonist) wordt daarom niet aanbevolen voor patiënten bij wie de bloeddruk al wordt gereguleerd en moet beperkt worden tot individuele gevallen, waarbij de nierfunctie nauwlettend in de gaten gehouden moet worden.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem: Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) 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 MicardisPlus 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. In diabetische patiënten kan aanpassing van de insuline dosering of orale antidiabetica zijn vereist. 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 MicardisPlus, 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, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

- Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diureticageïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op 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 MicardisPlus, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor MicardisPlus, 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 MicardisPlus (zie rubriek 4.5).

- **Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose**

Er is geen bewijs dat MicardisPlus diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

- **Hypercalciëmie**

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

- **Hypomagnesiëmie**

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

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

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 MicardisPlus). Gelijktijdige toediening van lithium en MicardisPlus 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 MicardisPlus tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die het torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes.

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

Digitalisglycosiden: thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van 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 AUC_{0-24} en C_{max} van ramipril en ramiprilaat. 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 maagledigingsnelheid.

Amantadine: Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat): thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van MicardisPlus 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-receptorantagonistentherapie 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).

Thiaziden passeren de placentabarière en worden in navelstrengbloed aangetroffen. Ze kunnen bij de foetus de elektrolytenhuishouding verstoren en andere reacties veroorzaken die bij volwassenen zijn gezien. Na behandeling van de moeder met thiaziden zijn gevallen van trombocytopenie bij pasgeborenen en foetale of neofetale geelzucht gemeld.

Borstvoeding:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van MicardisPlus bij het geven van borstvoeding, wordt MicardisPlus niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen. Thiaziden komen in de moedermelk terecht en kunnen de lactatie remmen.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij autorijden en bij het bedienen van een machine, dient er echter rekening mee te worden gehouden dat bij een antihypertensieve therapie soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor (minder dan 1 geval per 1000 gebruikers).

Combinatiepreparaat

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

b. 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 MicardisPlus.

De bijwerkingen zijn geïnclassificeerd 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 ($< 1/10.000$), onbekend (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)

Maagdarmstelselaandoeningen

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 bindweefsel-aandoeningen

Soms: Rugpijn, spierspasmen, myalgie
Zelden: Artralgie, spierkrampen, pijn in extremiteit

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn in de borst
Zelden: Griepachtige verschijnselen, pijn

Onderzoeken

Soms: Urinezuurtoename in het bloed
Zelden: Creatininetoename in het bloed,
creatinefosfokinasetoename in het bloed, verhoogde
leverenzymen

1: gebaseerd op post-marketingervaring

2: voor een verdere beschrijving, zie rubriek 4.8.c.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de afzonderlijke bestanddelen kunnen mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus 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: Overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: Maagklachten

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen
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 rubriek 4.8.c.

Hydrochloorthiazide:

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

Bijwerkingen die gemeld zijn met een onbekende frequentie 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, over-gevoeligheidsreacties

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

Bloedvataandoeningen
Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica: ATC-code C09DA07.

MicardisPlus 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. MicardisPlus 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).

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 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-aldosteron systeem, 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 combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

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 MicardisPlus 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.

Metabolisme en eliminatie: Telmisartan: Na zowel intraveneuze als orale toediening van ^{14}C -gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via de excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. 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 ^{14}C -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. De totale plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is > 1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur.

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

Speciale populaties

Oudere patiënten: 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.

Patiënten met 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.

Patiënten met leverinsufficiëntie: In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Toxicologische bevindingen die ook bekend waren vanuit de preklinische studies met angiotensine 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

Lactosemonohydraat,
Magnesiumstearaat,
Maïszetmeel,
Meglumine,
Microkristallijne cellulose,
Povidon (K25),
IJzeroxide rood (E172),
Natriumhydroxide,
Natriumzetmeelglycolaat (type A),
Sorbitol (E420).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisters (PA/Al/PVC/Al of PA/PA/Al/PVC/Al). Een blister bevat 7 of 10 tabletten.

Verpakkingsgrootte: Blister met 14, 28, 56, 84 of 98 tabletten of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Af en toe werd gezien dat tussen de blisterholtes de buitenste laag van de blisterverpakking los kwam van de binnenlaag. Geen actie noodzakelijk indien dit zich voordoet.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/02/213/001-005
EU/1/02/213/011

EU/1/02/213/013-014

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

Datum van eerste vergunning: 19 april 2002

Datum van laatste vernieuwing: 19 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 november 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen:

Elke tablet bevat 112 mg lactosemonohydraat en 338 mg sorbitol (E240).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Rood met witte ovale tablet met twee lagen, 6,2 mm groot, gegraveerd met het bedrijfslogo en de code 'H8'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

MicardisPlus is als combinatiepreparaat (80 mg telmisartan /12,5 mg hydrochloorthiazide) geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

MicardisPlus 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.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Micardis 80 mg

Speciale populaties

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

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

Ouderen: Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

MicardisPlus 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

MicardisPlus dient in een gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).
- 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap:

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, met een alternatieve therapie begonnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie: MicardisPlus 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 MicardisPlus 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 MicardisPlus 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-aldosteron systeem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie: MicardisPlus mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige renale disfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van MicardisPlus bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met MicardisPlus 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 MicardisPlus gecorrigeerd te worden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem: Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en veranderingen in de nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) gerapporteerd bij daarvoor gevoelige personen, vooral bij gecombineerd gebruik van geneesmiddelen die op dit systeem werken. Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld door een ACE-remmer toe te voegen aan een angiotensine II-receptorantagonist) wordt daarom niet aanbevolen voor patiënten bij wie de bloeddruk al wordt gereguleerd en moet beperkt worden tot individuele gevallen, waarbij de nierfunctie nauwlettend in de gaten gehouden moet worden.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem: Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) 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 MicardisPlus 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. In diabetische patiënten kan aanpassing van de insuline dosering of orale antidiabetica zijn vereist. 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 MicardisPlus, 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, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

- Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diureticageïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op 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 MicardisPlus, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor MicardisPlus, 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 MicardisPlus (zie rubriek 4.5).

- **Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose**

Er is geen bewijs dat MicardisPlus diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

- **Hypercalciëmie**

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

- **Hypomagnesiëmie**

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

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

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 MicardisPlus). Gelijktijdige toediening van lithium en MicardisPlus 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 MicardisPlus tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die het torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes.

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

Digitalisglycosiden: thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van 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 AUC_{0-24} en C_{max} van ramipril en ramiprilaat. 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 maagledigingsnelheid.

Amantadine: Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat): thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van MicardisPlus 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-receptorantagonistentherapie 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).

Thiaziden passeren de placentabarière en worden in navelstrengbloed aangetroffen. Ze kunnen bij de foetus de elektrolytenhuishouding verstoren en andere reacties veroorzaken die bij volwassenen zijn gezien. Na behandeling van de moeder met thiaziden zijn gevallen van trombocytopenie bij pasgeborenen en foetale of neofotale geelzucht gemeld.

Borstvoeding:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van MicardisPlus bij het geven van borstvoeding, wordt MicardisPlus niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen. Thiaziden komen in de moedermelk terecht en kunnen de lactatie remmen.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij autorijden en bij het bedienen van een machine, dient er echter rekening mee te worden gehouden dat bij een antihypertensieve therapie soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor (minder dan 1 geval per 1000 gebruikers).

Combinatiepreparaat

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

b. 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 MicardisPlus.

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 ($< 1/10.000$), onbekend (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)

Maagdarmstelselaandoeningen

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 bindweefsel-aandoeningen

Soms: Rugpijn, spierspasmen, myalgie
Zelden: Artralgie, spierkrampen, pijn in extremiteit

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn in de borst
Zelden: Griepachtige verschijnselen, pijn

Onderzoeken

Soms: Urinezuurtoename in het bloed
Zelden: Creatininetoename in het bloed,
creatinefosfokinasetoename in het bloed, verhoogde
leverenzymen

1: gebaseerd op post-marketingervaring

2: voor een verdere beschrijving, zie rubriek 4.8.c.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de afzonderlijke bestanddelen kunnen mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus 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: Overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie

Maagdarfstelselaandoeningen

Zelden: Maagklachten

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen
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 rubriek 4.8.c.

Hydrochloorthiazide:

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

Bijwerkingen die gemeld zijn met een onbekende frequentie 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, over-gevoeligheidsreacties

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

Bloedvataandoeningen
Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica: ATC-code C09DA07.

MicardisPlus 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. MicardisPlus 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).

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 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-aldosteron systeem, 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 combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

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 MicardisPlus 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.

Metabolisme en eliminatie: Telmisartan: Na zowel intraveneuze als orale toediening van ^{14}C -gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via de excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. 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 ^{14}C -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. De totale plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is > 1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur.

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

Speciale populaties

Oudere patiënten: 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.

Patiënten met 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.

Patiënten met leverinsufficiëntie: In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Toxicologische bevindingen die ook bekend waren vanuit de preklinische studies met angiotensine 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

Lactosemonohydraat,
Magnesiumstearaat,
Maïszetmeel,
Meglumine,
Microkristallijne cellulose,
Povidon (K25),
IJzeroxide rood (E172),
Natriumhydroxide,
Natriumzetmeelglycolaat (type A),
Sorbitol (E420).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisters (PA/Al/PVC/Al of PA/PA/Al/PVC/Al). Een blister bevat 7 of 10 tabletten.

Verpakkingsgrootte: Blister met 14, 28, 56, 84 of 98 tabletten of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Af en toe werd gezien dat tussen de blisterholtes de buitenste laag van de blisterverpakking los kwam van de binnenlaag. Geen actie noodzakelijk indien dit zich voordoet.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/02/213/006-010
EU/1/02/213/012

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

Datum van eerste vergunning: 19 april 2002

Datum van laatste vernieuwing: 19 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 november 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen:

Elke tablet bevat 99 mg lactosemonohydraat en 338 mg sorbitol (E420).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Geel met witte ovale tablet, 6,2 mm groot, gegraveerd met het bedrijfslogo en de code 'H9'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

MicardisPlus is als combinatiepreparaat (80 mg telmisartan /25 mg hydrochloorthiazide) geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met MicardisPlus 80 mg/12,5 (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) of patiënten die in de voorgeschiedenis zijn gestabiliseerd op telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk ingenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

MicardisPlus 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.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met MicardisPlus 80 mg/12,5 mg of in patiënten die in de voorgeschiedenis gestabiliseerd zijn met telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk toegediend.

MicardisPlus is ook verkrijgbaar in de sterkten 40 mg/12,5 mg en 80 mg/12,5 mg.

Speciale populaties

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

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

Ouderen: Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

MicardisPlus 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

MicardisPlus dient in een gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).
- 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap:

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, met een alternatieve therapie begonnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie: MicardisPlus 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 MicardisPlus 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 MicardisPlus 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-aldosteron systeem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie: MicardisPlus 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 MicardisPlus bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met MicardisPlus 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 MicardisPlus gecorrigeerd te worden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem: Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en veranderingen in de nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) gerapporteerd bij daarvoor gevoelige personen, vooral bij gecombineerd gebruik van geneesmiddelen die op dit systeem werken. Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld door een ACE-remmer toe te voegen aan een angiotensine II-receptorantagonist) wordt daarom niet aanbevolen voor patiënten bij wie de bloeddruk al wordt gereguleerd en moet beperkt worden tot individuele gevallen, waarbij de nierfunctie nauwlettend in de gaten gehouden moet worden.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem: Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) 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 MicardisPlus 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. In diabetische patiënten kan aanpassing van de insuline dosering of orale antidiabetica zijn vereist. 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 MicardisPlus, 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, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

- Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diureticageïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op 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 MicardisPlus, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor MicardisPlus, 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 MicardisPlus (zie rubriek 4.5).

- **Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose**

Er is geen bewijs dat MicardisPlus diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

- **Hypercalciëmie**

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

- **Hypomagnesiëmie**

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

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

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 MicardisPlus). Gelijktijdige toediening van lithium en

MicardisPlus 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, corticosteroïden, 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 MicardisPlus tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die het torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes.

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

Digitalisglycosiden: thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van 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 AUC_{0-24} en C_{max} van ramipril en ramiprilaat. 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 overgevoeligheidsreacties 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 MicardisPlus 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).

Thiaziden passeren de placentabarière en worden in navelstrengbloed aangetroffen. Ze kunnen bij de foetus de elektrolytenhuishouding verstoren en andere reacties veroorzaken die bij volwassenen zijn gezien. Na behandeling van de moeder met thiaziden zijn gevallen van trombocytopenie bij pasgeborenen en foetale of neofoetale geelzucht gemeld.

Borstvoeding:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van MicardisPlus bij het geven van borstvoeding, wordt MicardisPlus niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen. Thiaziden komen in de moedermelk terecht en kunnen de lactatie remmen.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij autorijden en bij het bedienen van een machine, dient er echter rekening mee te worden gehouden dat bij een antihypertensieve therapie soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor (minder dan 1 geval per 1000 gebruikers).

Combinatiepreparaat

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

b. 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 MicardisPlus.

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 ($< 1/10.000$), onbekend (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)

Maagdarmstelselaandoeningen

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 bindweefsel-aandoeningen

Soms:	Rugpijn, spierspasmen, myalgie
Zelden:	Artralgie, spierkrampen, pijn in extremiteit

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms:	Erectiele disfunctie
-------	----------------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms:	Pijn in de borst
Zelden:	Griepachtige verschijnselen, pijn

Onderzoeken

Soms:	Urinezuurtoename in het bloed
Zelden:	Creatininetoename in het bloed, creatinefosfokinasetoename in het bloed, verhoogde leverenzymen

1: gebaseerd op post-marketingervaring

2: voor een verdere beschrijving, zie rubriek 4.8.c.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen

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

Telmisartan:

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

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms:	Bovenste luchtweg infectie, urineweginfectie, inclusief cystitis
Zelden:	Sepsis waaronder met fatale afloop ³

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
-------	-------------

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden:	Maagklachten
---------	--------------

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

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 rubriek 4.8.c.

Hydrochloorthiazide:

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

Bijwerkingen die gemeld zijn met een onbekende frequentie 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, over-gevoeligheidsreacties

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

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

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
Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen Niet bekend:	Zwakte
Nier- en urinewegaandoeningen Niet bekend:	Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, glucosurie
Algemene aandoeningen en toedienings­plaatsstoornissen Niet bekend:	Pyrexia
Onderzoeken Niet bekend:	Verhoogd triglyceriden

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

1) 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

2) 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).

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-receptorantagonisten en diuretica: ATC-code C09DA07.

MicardisPlus 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. MicardisPlus 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 (resulterend 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 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-aldosteron systeem, 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 combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

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 MicardisPlus 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.

Metabolisme en eliminatie: Telmisartan: Na zowel intraveneuze als orale toediening van ¹⁴C-gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via de excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. 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. De totale plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is > 1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur. Hydrochloorthiazide: Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd en wordt vrijwel geheel in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur in onveranderde vorm geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 – 15 uur.

Speciale populaties

Oudere patiënten: 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.

Patiënten met 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.

Patiënten met 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 convertende enzyme-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten waren: een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen in de

renale hemodynamiek (toename in bloed-ureumgehalte en creatinine), verhoogde plasmarenineactiviteit, hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen en beschadiging van het maagslijmvlies. Maaglaesies konden worden voorkomen/verminderd door orale toediening van een zoutoplossing en het gegroepeerd onderbrengen van de dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Deze bevindingen worden toegeschreven aan de farmacologische activiteit van telmisartan.

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

Lactosemonohydraat,
Magnesiumstearaat,
Maïszetmeel,
Meglumine,
Microkristallijne cellulose,
Povidon (K25),
IJzeroxide geel (E172),
Natriumhydroxide,
Natriumzetmeelglycolaat (type A),
Sorbitol (E420).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities nodig. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisters (PA/Al/PVC/Al of PA/PA/Al/PVC/Al). Een blister bevat 7 of 10 tabletten.

Verpakkingsgrootte: Blister met 14, 28, 56 of 98 tabletten of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Af en toe werd gezien dat tussen de blisterholtes de buitenste laag van de blisterverpakking los kwam van de binnenlaag. Geen actie noodzakelijk indien dit zich voordoet.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/02/213/017-023

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

Datum van eerste vergunning: 19 april 2002
Datum van laatste vernieuwing: 19 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 november 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>