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 met bekend effect
Elke tablet bevat 99 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 94 mg watervrije lactose.
Elke tablet bevat 338 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Geel met witte, langwerpige 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 (HCTZ)) geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met MicardisPlus 80 mg/12,5 (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) of volwassenen die in de voorgeschiedenis zijn gestabiliseerd op telmisartan en HCTZ afzonderlijk ingenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De vaste doseringscombinatie dient te worden ingenomen door patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen. Individuele dosistitratie 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 combinatie worden overwogen.

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

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

Ouderen
Aanpassing van de dosering is bij oudere patiënten niet nodig.

Nierinsufficiëntie
De ervaring bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is beperkt, maar wijst niet op renale bijwerkingen en aanpassing van de dosering wordt niet nodig geacht. Periodieke controle van de nierfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4). Vanwege het bestanddeel hydrochloorthiazide is de vaste doseringscombinatie gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Telmisartan wordt niet uit het bloed verwijderd door hemofiltratie en is niet dialyseerbaar.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie dient MicardisPlus met voorzichtigheid te worden toegediend. Voor telmisartan mag de dosering niet hoger zijn dan éénmaal daags 40 mg. De vaste doseringscombinatie is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van MicardisPlus bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Het gebruik van MicardisPlus wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening
MicardisPlus-tabletten zijn bedoeld voor éénmaal daagse orale toediening en dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met vloeistof. MicardisPlus kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
MicardisPlus dient in een zorgvuldig gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscope eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor een van de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere van sulfonamide afgeleide stoffen (aangezien HCTZ een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Cholestase en galwegobstructies.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), anurie.
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie.

Het gelijktijdig gebruik van telmisartan/HCTZ met aliskirenbevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubriek 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

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

Leverinsufficiëntie
Telmisartan/HCTZ mag niet worden gegeven aan patiënten met cholestasis, galwegobstructies of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) aangezien telmisartan grotendeels met de gal wordt uitgescheiden. Het is te verwachten dat deze patiënten een lagere hepatische klaring voor telmisartan hebben.

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

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie
Telmisartan/HCTZ mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van telmisartan/HCTZ bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met telmisartan/HCTZ bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium-, creatinine- en urinezuurserumspiegels aanbevolen. Thiazidediureticageassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.
Telmisartan wordt niet uit het bloed verwijderd door hemofiltratie en is niet dialyseerbaar.

Patiënten met volume- en/of natriumdepletie
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 situaties, in het bijzonder volume- en/of natriumdepletie, dienen vóór toediening van MicardisPlus gecorrigeerd te worden.
Er zijn uitzonderlijke gevallen van hyponatriëmie, die gepaard gingen met neurologische symptomen (misselijkheid, progressieve desoriëntatie, apathie), waargenomen bij gebruik van HCTZ.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Overige situaties met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem
Bij patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bv. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekte, inclusief nierarteriestenose) 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-angiotensinesysteem. Het gebruik van telmisartan/HCTZ wordt daarom niet aanbevolen.

Aortaklep- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie
Zoals geldt voor andere vasodilatatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aortaklep- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

Metabole en endocriene effecten
Therapie met thiaziden kan de glucosetolerantie verslechteren, terwijl hypoglykemie kan voorkomen bij diabetische patiënten die behandeld worden met insuline of antidiabetica samen met telmisartan. Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose te controleren; indien geïndiceerd, kan een aanpassing van de dosering insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn. Een latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

Een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels is geassocieerd met de therapie met thiazidediuretica; bij een dosering van 12,5 mg in het geneesmiddel, 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 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 gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

- Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazidediuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diureticageïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een versnelde diurese, bij patiënten met een inadequate orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubriek 4.5).

- Hyperkaliëmie

Omgekeerd, vanwege antagonisme van angiotensine II (AT_1)-receptoren door het bestanddeel telmisartan in het geneesmiddel, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor telmisartan/HCTZ, 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 gelijktijdig te worden gebruikt met telmisartan/HCTZ (zie rubriek 4.5).

- Hypochloremische alkalose

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 vóór het uitvoeren van onderzoek op de bijschildklierfunctie.

- Hypomagnesiëmie

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

Etnische verschillen
Zoals bij alle andere angiotensine II-receptorblokkers is telmisartan duidelijk minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij personen van Afrikaanse afkomst dan bij personen die niet van Afrikaanse afkomst zijn. Dit kan komen door hogere prevalentie van lage renineconcentraties bij personen van Afrikaanse afkomst met een te hoge bloeddruk.

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

Algemeen
Overgevoeligheidsreacties op HCTZ kunnen optreden bij 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 erythematodes is gemeld bij het gebruik van thiazidediuretica, waaronder HCTZ.
Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd bij gebruik van thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als zich een fotosensibiliteitsreactie voordoet tijdens de behandeling, wordt aangeraden de behandeling te staken. Als een volgende toediening van het diureticum toch noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

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

Niet-melanome huidkanker
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis HCTZ waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het *Danish National Cancer Institute* (zie rubriek 4.8). De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

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

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

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

Lactose
Elke tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sorbitol
MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten bevatten 338 mg sorbitol per tablet. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Natrium
Elke tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium
Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium en *angiotensin converting enzyme* (ACE)-remmers. Zeldzame gevallen zijn ook gemeld met angiotensine II-receptorblokkers (inclusief telmisartan/HCTZ). Gelijktijdige toediening van lithium en telmisartan/HCTZ wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Indien deze 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 combinatie van HCTZ-telmisartan worden voorgeschreven, wordt controle van de kaliumspiegels in plasma aanbevolen. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van HCTZ op het serumkalium versterken (zie rubriek 4.4).

Jodiumhoudende contrastmiddelen
In geval van dehydratie veroorzaakt door diuretica bestaat er een verhoogd risico op acuut functioneel nierfalen, in het bijzonder tijdens gebruik van hoge doses jodiumhoudende contrastmiddelen. Rehydratie vóór toediening van het jodiumhoudende contrastmiddel is vereist.

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 heparinenatrium).
Indien deze geneesmiddelen met de combinatie van HCTZ-telmisartan moeten worden voorgeschreven, wordt controle van de kaliumspiegels in plasma aanbevolen. Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem remmen, kan het gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen in het serumkalium en wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

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

- klasse Ia-antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- klasse III-antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofelitide, ibutilide)
- enkele antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- overige (bv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine i.v.)

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

Digoxine
Wanneer telmisartan gelijktijdig werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

Andere antihypertensiva
Telmisartan kan het hypotensieve effect van andere antihypertensieve middelen vergroten.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Antidiabetica (oraal en insuline)
Dosisaanpassing van het antidiabeticum kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

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

Colestyramine- en colestipolharsen
De absorptie van HCTZ verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselingsharsen.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen
NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire dosisregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen de diuretische, natriuretische en antihypertensieve effecten van thiazidediuretica en de antihypertensieve effecten van angiotensine II-receptorblokkers verminderen.
Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydreerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van angiotensine II-receptorblokkers en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de gelijktijdige therapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In één studie leidde de gelijktijdige 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 is mogelijk verminderd.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)
Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan worden versterkt door HCTZ.

Geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)
Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien HCTZ de serumurinezuurspiegels kan verhogen. Verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol

verhogen.

Calciumzouten
Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen of calciumsparende geneesmiddelen (bv. vitamine D-therapie) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en dient de calciumdosis dienovereenkomstig 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 het risico 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 hun farmacologische eigenschappen is te verwachten dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect van alle antihypertensiva, inclusief telmisartan, versterken: baclofen, amifostine.
Verder kan orthostatische hypotensie versterkt worden door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van telmisartan/HCTZ bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit epidemiologisch bewijs over het risico van teratogeniciteit na 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 van angiotensine II-receptorblokkers 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 de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorblokkertherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorblokkers onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorblokkertherapie gedurende het tweede en derde trimester bij de mens foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).
Als blootstelling aan angiotensine II-receptorblokkers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.
Zuigelingen van wie de moeder angiotensine II-receptorblokkers heeft gebruikt, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het beloop van de ziekte heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

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

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

Vruchtbaarheid
Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de vruchtbaarheid bij mensen met de vaste dosiscombinatie of de afzonderlijke bestanddelen.
In preklinische studies werd geen effect van telmisartan en HCTZ op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

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

MicardisPlus kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij een behandeling van hoge bloeddruk, zoals telmisartan/HCTZ, kunnen soms duizeligheid, syncope of vertigo optreden.

Als patiënten deze bijwerkingen ervaren, moeten zij potentieel gevaarlijke taken, zoals autorijden of het bedienen van machines, vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

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.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen gemeld in alle klinische studies en die vaker ($p \leq 0,05$) voorkwamen bij telmisartan en HCTZ dan bij placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze optreden bij afzonderlijk gebruik van de bestanddelen maar die niet werden gezien in klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan/HCTZ.
Bijwerkingen die eerder zijn gemeld met een van de afzonderlijke bestanddelen, kunnen mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus zijn, zelfs als deze niet zijn waargenomen tijdens klinische studies met dit product.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) van placebogecontroleerde onderzoeken en postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	**Bijwerking**	**Frequentie**		
		MicardisPlus	**Telmisartan[a]**	**Hydrochloorthiazide**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis waaronder met fatale afloop		zelden[2]	
	Bronchitis	zelden		
	Faryngitis	zelden		
	Sinusitis	zelden		
	Bovensteluchtweginfectie		soms	
	Urineweginfectie		soms	
	Cystitis		soms	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)			niet bekend[2]
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie		soms	
	Eosinofilie		zelden	
	Trombocytopenie		zelden	zelden
	Trombocytopenische purpura			zelden

	Aplastische anemie			niet bekend
	Hemolytische anemie			zeer zelden
	Beenmergfalen			zeer zelden
	Leukopenie			zeer zelden
	Agranulocytose			zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Anafylactische reactie		zelden	
	Overgevoeligheid		zelden	zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	soms		zeer vaak
	Hyperurikemie	zelden		vaak
	Hyponatriëmie	zelden	zelden	vaak
	Hyperkaliëmie		soms	
	Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)		zelden	
	Hypomagnesiëmie			vaak
	Hypercalciëmie			zelden
	Hypochloremische alkalose			zeer zelden
	Verminderde eetlust			vaak
	Hyperlipidemie			zeer vaak
	Hyperglykemie			zelden
	Diabetes mellitus, inadequate beheersing			zelden
Psychische stoornissen	Angst	soms	zelden	
	Depressie	zelden	soms	zelden
	Slapeloosheid	zelden	soms	
	Slaapstoornissen	zelden		zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid	vaak		zelden
	Syncope	soms	soms	
	Paresthesie	soms		zelden
	Slaperigheid		zelden	
	Hoofdpijn			zelden
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen afgenomen	zelden	zelden	zelden
	Gezichtsvermogen wazig	zelden		
	Acuut afgeslotenkamerhoekglaucoom			niet bekend
	Choroïdale effusie			niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	soms	soms	
Hartaandoeningen	Tachycardie	soms	zelden	
	Aritmieën	soms		zelden

	Bradycardie		soms	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	soms	soms	
	Orthostatische hypotensie	soms	soms	vaak
	Necrotiserende vasculitis			zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	soms	soms	
	Respiratoire stress	zelden		zeer zelden
	Pneumonitis	zelden		zeer zelden
	Pulmonaal oedeem	zelden		zeer zelden
	Hoesten		soms	
	Interstitiële longziekte		zeer zelden[1,2]	
	Acuut ademhalingsnoodsyndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			zeer zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	soms	soms	vaak
	Droge mond	soms	zelden	
	Flatulentie	soms	soms	
	Buikpijn	zelden	soms	
	Constipatie	zelden		zelden
	Dyspepsie	zelden	soms	
	Braken	zelden	soms	vaak
	Gastritis	zelden		
	Maagklachten		zelden	zelden
	Misselijkheid			vaak
	Pancreatitis			zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Afwijkende leverfunctie/leveraandoening	zelden[2]	zelden[2]	
	Geelzucht			zelden
	Cholestase			zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Angio-oedeem (ook met fatale afloop)	zelden	zelden	
	Erytheem	zelden	zelden	
	Pruritus	zelden	soms	
	Rash	zelden	soms	vaak
	Hyperhidrose	zelden	soms	
	Urticaria	zelden	zelden	vaak
	Eczeem		zelden	
	Geneesmiddeleneruptie		zelden	
	Toxische huideruptie		zelden	

	Lupusachtig syndroom			zeer zelden
	Fotosensitiviteitsreactie			zelden
	Toxische epidermale necrolyse			zeer zelden
	Erythema multiforme			niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	soms	soms	
	Spierspasmen (beenkrampen)	soms	soms	niet bekend
	Myalgie	soms	soms	
	Artralgie	zelden	zelden	
	Pijn in extremiteit (beenpijn)	zelden	zelden	
	Peespijn (tendinitisachtige symptomen)		zelden	
	Gegeneraliseerde lupus erythematosus	zelden[1]		zeer zelden
Nier- en urineweg-aandoeningen	Nierfunctie verminderd		soms	niet bekend
	Acuut nierfalen		soms	soms
	Glucosurie			zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	soms		vaak
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Borstkaspijn	soms	soms	
	Influenza-achtige ziekte	zelden	zelden	
	Pijn	zelden		
	Asthenie (zwakte)		soms	niet bekend
	Pyrexie			niet bekend
Onderzoeken	Bloed urinezuur verhoogd	soms	zelden	
	Bloed creatinine verhoogd	zelden	soms	
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd	zelden	zelden	
	Leverenzym verhoogd	zelden	zelden	
	Hemoglobine verlaagd		zelden	

1 Gebaseerd op postmarketingervaring
2 Zie subrubrieken hieronder voor aanvullende informatie
a Bijwerkingen traden in vergelijkbare 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 hierboven weergegeven bijwerkingen zijn verzameld uit alle klinische studies bij patiënten die werden behandeld met telmisartan voor hypertensie of bij patiënten van 50 jaar of ouder met een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Afwijkende leverfunctie/leveraandoening
De meeste gevallen van afwijkende leverfunctie/leveraandoening tijdens postmarketingervaring van telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen.

Sepsis
In het PRoFESS-onderzoek, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen met telmisartan vergeleken met placebo. Dit kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

Interstitiële longziekte
Gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketinggebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

Symptomen
De meest duidelijke verschijnselen van overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, toename van serumcreatinine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd. Overdosering met HCTZ is geassocieerd met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie door excessieve diurese. De meest gebruikelijke tekenen en symptomen 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 hemofiltratie en is niet dialyseerbaar. De patiënt dient nauwgezet 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. Voorgestelde maatregelen zijn onder andere het laten braken en/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 volumesuppletie dienen snel te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorblokkers (ARB's) en diuretica: ATC-code C09DA07

MicardisPlus is een combinatie van een angiotensine II-receptorblokker, telmisartan, en een thiazidediureticum, 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 het gehele therapeutische dosisbereik.

Werkingsmechanisme
Telmisartan is een oraal effectief werkende en specifieke angiotensine II-receptor subtype 1 (AT_1)-blokker. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT_1-receptorsubtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT_1-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT_1-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT_2 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 converting enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten.
Een dosis van 80 mg telmisartan, toegediend aan gezonde vrijwilligers, blokkeerde bijna volledig door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van HCTZ vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat

door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij HCTZ treedt de werking van diurese binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6-12 uur aan.

Farmacodynamische effecten
Behandeling van essentiële hypertensie
Na de eerste dosis 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 tijdens langdurige therapie behouden. Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering. Dit 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 placebogecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 mg 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 werkzaamheid van telmisartan is vergelijkbaar met die van middelen 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 combinatie van 80 mg/12,5 mg geen effect had, werd een toenemend bloeddrukverlagend effect van de combinatie van 80 mg/25 mg in vergelijking met een voortgezette behandeling met de combinatie van 80 mg/12,5 mg van 2,7/1,6 mm Hg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepaste gemiddelde verschillen vanaf de uitgangswaarden). In een follow-uponderzoek met de combinatie van 80 mg/25 mg 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 = 2.121 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) werd een significant groter bloeddrukverlagend effect van 2,2/1,2 mm Hg (SBD/DBD) aangetoond (respectievelijk verschil in aangepast gemiddelde verschillen van de uitgangswaarden) 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 bij patiënten die met telmisartan werden behandeld dan bij diegenen die *angiotensin converting enzyme (ACE)*-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct met elkaar vergeleken werden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Cardiovasculaire preventie
ONTARGET (***ON****going* ***T****elmisartan* ***A****lone and in Combination with* ***R****amipril* ***G****lobal* ***E****ndpoint* ***T****rial*) vergeleek de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire uitkomsten bij 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte, TIA, perifeer vaatlijden of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macro- of microalbuminurie); dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden in één van de drie volgende behandelgroepen gerandomiseerd: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8.502), en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,5 jaar.

Telmisartan liet een vergelijkbaar effect als ramipril zien in het reduceren van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was vergelijkbaar in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De *hazard ratio* voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5%-BI 0,93-1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het totale mortaliteitscijfer was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en met ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op de vooraf vastgestelde secundaire eindpunten, bij cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5%-BI 0,90-1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], op het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (*The* ***H****eart* ***O****utcomes* ***P****revention* ***E****valuation Study*), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met in andere opzichten vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET op telmisartan 80 mg (n = 2.954) of placebo (n = 2.972), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur voor follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van de primaire samengestelde eindpunten (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartangroep en 17,0% in de placebogroep met een *hazard ratio* van 0,92 (95%-BI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Er werd bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan ten opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95%-BI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een voordeel voor cardiovasculair overlijden (*hazard ratio* 1,03, 95%-BI 0,85-1,24).

Hoesten en angio-oedeem werden minder vaak gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met telmisartan dan bij patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gerapporteerd bij telmisartan.

Gecombineerd gebruik van telmisartan met ramipril bracht geen extra voordeel boven ramipril alleen of telmisartan alleen. Cardiovasculaire mortaliteit en alle andere oorzaken van mortaliteit waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatiearm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het onderzoek '*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*' (PRoFESS) bij patiënten van 50 jaar en ouder, die recentelijk een beroerte hadden doorgemaakt, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,00-2,06)]; de incidentie van sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die met telmisartan werden behandeld (0,33%) vs. patiënten die met placebo werden behandeld (0,16%) [RR 2,07 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,14-3,76]. De toegenomen frequentie van sepsis die werd waargenomen bij gebruik van telmisartan kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) en VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eindorgaanschade. Zie voor meer gedetailleerde informatie hierboven onder het kopje "Cardiovasculaire preventie".
VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.
In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd

risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

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

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

Niet-melanome huidkanker
Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71.533 gevallen van BCC en 8.629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1.430.833 en 172.462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥ 50.000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95%-BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95%-BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk verband van cumulatieve dosis-respons waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63.067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een verband van cumulatieve dosis-respons aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95%-BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25.000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van HCTZ en telmisartan blijkt bij gezonde proefpersonen geen effect te hebben op de farmacokinetiek van de beide afzonderlijke geneesmiddelen.

Absorptie
Telmisartan: Na orale toediening worden piekplasmaconcentraties van telmisartan binnen 0,5-1,5 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan bij 40 mg en 160 mg was respectievelijk 42% en 58%. Voedsel reduceert de biologische beschikbaarheid van telmisartan enigszins, met een daling van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) van ongeveer 6% bij de 40 mg tablet en ongeveer 19% na een dosis van 160 mg. Vanaf 3 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 AUC geen afname in de therapeutische werkzaamheid veroorzaakt. Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.
Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van de vaste doseringscombinatie worden piekconcentraties van HCTZ binnen ongeveer 1,0-3,0 uur na toediening bereikt. Gebaseerd op cumulatieve renale excretie van HCTZ was de biologische beschikbaarheid ongeveer 60%.

Distributie
Telmisartan wordt in grote mate 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 64% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,8 ± 0,3 l/kg.

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

Eliminatie
Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal ^{14}C-gelabeld telmisartan werd het grootste gedeelte van de toegediende dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. Volledige plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is > 1.500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur.
Hydrochloorthiazide wordt vrijwel geheel in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250-300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10-15 uur.

Lineariteit/non-lineariteit
Telmisartan: De farmacokinetiek van oraal toegediend telmisartan is niet lineair bij doses van 20-160 mg, met bovenproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties (C_{max} en AUC) bij verhoging van de doses. Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.
Hydrochloorthiazide vertoont lineaire farmacokinetiek.

Farmacokinetiek bij specifieke populaties
Ouderen
De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere en jongere patiënten.

Geslacht
De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2-3 keer hoger bij vrouwen dan bij mannen. In klinische onderzoeken 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 van HCTZ bij vrouwen ten opzichte van mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

Nierinsufficiëntie
Er werden lagere plasmaconcentraties waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie die dialyse ondergingen. Telmisartan wordt in grote mate aan plasma-eiwitten gebonden bij proefpersonen met nierinsufficiëntie en kan niet door dialyse worden verwijderd. De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van HCTZ verminderd. In een afzonderlijke studie met patiënten met een gemiddelde creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatiehalfwaardetijd van HCTZ verhoogd. Bij patiënten zonder nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 34 uur.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen aanvullend preklinisch onderzoek uitgevoerd met het product met vaste dosiscombinatie 80 mg/25 mg. Vorig preklinisch veiligheidsonderzoek dat is uitgevoerd met gelijktijdige toediening van telmisartan en HCTZ bij normotensieve ratten en honden veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in het klinische therapeutische bereik, geen additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij de toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen lijken niet relevant te zijn voor therapeutisch gebruik bij mensen.

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

Er zijn geen effecten van telmisartan waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische dosisniveaus van telmisartan werd een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.
Er zijn voor telmisartan geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of voor relevante clastogene activiteit in *in vitro* studies. Er is geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit bij ratten en muizen. Studies met HCTZ toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen.
Voor de foetotoxiciteit van de combinatie van telmisartan/hydrochloorthiazide, zie rubriek 4.6.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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 wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen (PA/Al/PVC/Al of PA/PA/Al/PVC/Al). Een blisterverpakking bevat 7 of 10 tabletten.

Verpakkingsgrootten:

- Blisterverpakking met 14, 28, 56 of 98 tabletten
- Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 28 × 1, 30 × 1 of 90 × 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vanwege de hygroscopische eigenschappen van de tabletten moet MicardisPlus bewaard blijven in de zorgvuldig afgesloten blisterverpakking. De tabletten mogen pas kort voor de inname uit de blisterverpakking worden gehaald.
Af en toe werd gezien dat tussen de blisterverpakkingholtes de buitenste laag van de blisterverpakking los kwam van de binnenlaag. Er is geen actie noodzakelijk indien dit zich voordoet.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2002
Datum van laatste verlenging: 23 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

29/03/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.