

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten
MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten

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

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten

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

Hulpstoffen met bekend effect

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 112 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 107 mg waterrijke lactose.
Elke tablet bevat 169 mg sorbitol (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 112 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 107 mg waterrijke lactose.
Elke tablet bevat 338 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten

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

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten

Rood met witte, langwerpige 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 (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide (HCTZ) en 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen.

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

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

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. De vaste doseringscombinatie is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Thiazidediuretica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

De tabletten van de vaste doseringscombinatie 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 (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-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

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

Renovasculaire hypertensie

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Telmisartan/HCTZ 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 telmisartan/HCTZ bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met telmisartan/HCTZ bij patiënten met milde tot matige renale insufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium, creatinine en urinezuur serumspiegels aanbevolen. Thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Intravasculaire hypovolemie

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de 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 telmisartan/HCTZ wordt daarom niet aanbevolen.

Aorta en mitralisklep stenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

Metabole en endocriene effecten

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

Een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels is geassocieerd met de therapie met thiaziden; bij een dosering van 12,5 mg in 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 thiazidediuretica 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. 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 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 te worden gebruikt met telmisartan/HCTZ (zie rubriek 4.5).

- Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose

Er is geen bewijs dat telmisartan/HCTZ 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 bij schildklierfunctie.

- Hypomagnesiëmie

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

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 HCTZ 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 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 acute aanval van afgenomen visuele scherpheid of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis HCTZ waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

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

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met 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.

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 40 mg/12,5 mg tabletten

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten bevatten 169 mg sorbitol per tablet.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten bevatten 338 mg sorbitol per tablet. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

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 serum-lithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Zeldzame gevallen zijn ook gemeld met angiotensine II-antagonisten (inclusief telmisartan/HCTZ). Gelijktijdige toediening van lithium en telmisartan/HCTZ 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 HCTZ-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Deze middelen kunnen het effect van HCTZ 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 HCTZ-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem remmen, kan het gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen in het serumkalium en wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer telmisartan/HCTZ 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, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, 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 gecombineerd 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 antihypertensiva 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-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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 HCTZ.

Cholestyramine en colestipol-harsen

De absorptie van HCTZ verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselings-harsen.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire dosisregimes, 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. gedehydrerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In één studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de AUC₀₋₂₄ en C_{max} van ramipril en 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 HCTZ.

Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien HCTZ de serum urinezuurspiegels 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 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 gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van telmisartan/HCTZ 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, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van 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 fœtale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het beloop van de ziekte heeft.

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

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van telmisartan/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 thiazides 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

In preklinische studies is geen effect van telmisartan en HCTZ op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid gezien.

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. Duizeligheid of sufheid kan af en toe voorkomen bij gebruik van telmisartan/HCTZ.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De totale incidentie van bijwerkingen die zijn gemeld bij telmisartan/HCTZ was vergelijkbaar met die van telmisartan alleen, in gerandomiseerde gecontroleerde studies met 1.471 gerandomiseerde patiënten die werden behandeld met telmisartan en HCTZ (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.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen gemeld in de klinische studies en die vaker ($p \leq 0.05$) voorkwamen bij telmisartan en HCTZ dan bij placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen. Bijwerkingen die bekend zijn voor de afzonderlijke componenten maar die niet werden gezien in de klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan/HCTZ.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$,

< 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Bronchitis, faryngitis, sinusitis

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Exacerbatie of activering van systemisch lupus erythematoses¹

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Soms: Angst

Zelden: Depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Soms: Syncope, paraesthesie

Zelden: Slapeloosheid, slaapstoornissen

Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen, wazig zicht

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

Hartaandoeningen

Soms: Tachycardie, aritmieën

Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe

Zelden: Respiratoire stress (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Diarree, droge mond, flatulentie

Zelden: Buikpijn, constipatie, dyspepsie, braken, gastritis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Afwijkende leverfunctie/leveraandoening²

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

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: Creatininetoenname in het bloed,
creatinefosfokinasetoenname in het bloed, verhoogde
leverenzymen

1: gebaseerd op post-marketingervaring

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

Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de afzonderlijke bestanddelen kunnen mogelijke bijwerkingen van 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

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Slaperigheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hoesten

Zeer zelden: Interstitiëlelongziekte³

Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Hoofdpijn
Niet bekend:	Duizelingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	
Niet bekend:	Xanthopsie, acute myopie, acuut afgesloten kamerhoekglaucoom, choroïdale effusie
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend:	Necrotiserende vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Nausea
Niet bekend:	Pancreatitis, maagklachten
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend:	Hepatozellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend:	Cutane lupus erythematodes, fotosensibiliteitsreacties cutane vasculitis, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Niet bekend:	Zwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend:	Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, glucosurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend:	Pyrexie
Onderzoeken	
Niet bekend:	Verhoogd triglyceriden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Afwijkende leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van afwijkende leverfunctie/leveraandoening tijdens post-marketingervaring van telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen.

Sepsis

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

Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

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 een overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, verhoogd 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 van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of aritmie aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

MicardisPlus is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, 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 de gehele therapeutische breedte.

Werkingsmechanisme

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 angiotensineconverterend 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 plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij HCTZ treedt de werking 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 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 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 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 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 en ouder met een voorgeschiedenis van coronairarteriële ziekte, beroerte, TIA, perifere arteriële ziekte, 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 naar 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 cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale

beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk 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 percentage sterfte door alle oorzaken was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op het vooraf vastgestelde secundaire eindpunt, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5% BI 0,90-1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met anderszins vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n = 2.954) of placebo (n = 2.972), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- 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 cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt voor cardiovasculaire mortaliteit (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 mortaliteit door alle oorzaken waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

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.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. 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-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

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

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

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ 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 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.

Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.

Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van de vaste doseringscombinatie worden piek-

plasmaconcentraties 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 sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume van telmisartan is ongeveer 500 liter, wat wijst op additionele binding aan weefsels.

Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformatie

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

Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal ¹⁴C-gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. Volledige plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is > 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.

Hydrochloorthiazide vertoont lineaire farmacokinetiek.

Farmacokinetiek bij specifieke populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

Geslacht

De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2-3 keer hoger in vrouwen dan in mannen. In het klinisch geneesmiddelenonderzoek 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 HCTZ in vrouwen ten opzichte van mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

Nierinsufficiëntie

Renale excretie draagt niet bij aan de klaring van telmisartan. Gebaseerd op beperkte ervaring met patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/min, gemiddeld ongeveer 50 ml/min) is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde renale functie. Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van HCTZ verminderd. In een afzonderlijke studie in patiënten met een creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatiehalfwaardetijd van HCTZ verhoogd. In patiënten zonder nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 34 uur.

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige toediening van telmisartan en HCTZ 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 converterende enzymremmers 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 HCTZ toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen. Echter, de uitgebreide humane ervaring met HCTZ 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 wat betreft de temperatuur. 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.

Verpakkingsgrootten:

- Blister met 14, 28, 56, 84 of 98 tabletten
- 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 en andere instructies

Vanwege de hygroscopische eigenschappen van de tabletten, moet MicardisPlus bewaard blijven in de afgesloten blisterverpakking. De tabletten mogen pas kort voor de inname uit de blisterverpakking worden gehaald.

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.

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

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten
EU/1/02/213/001-005, 011, 013-014

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten
EU/1/02/213/006-010, 012, 015-016

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <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 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 patiënten 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 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 eenmaal per dag 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 HCTZ afzonderlijk toegediend.

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

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

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. De vaste doseringscombinatie is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Thiazidediuretica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

De tabletten van de vaste doseringscombinatie 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 (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-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

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

Renovasculaire hypertensie

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Telmisartan/HCTZ mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige renale dysfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van telmisartan/HCTZ bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met telmisartan/HCTZ bij patiënten met milde tot matige renale insufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium, creatinine en urinezuur serumspiegels aanbevolen. Thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Intravasculaire hypovolemie

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de 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 telmisartan/HCTZ wordt daarom niet aanbevolen.

Aorta en mitralisklep stenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

Metabole en endocriene effecten

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

Een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels is geassocieerd met de therapie met thiaziden; bij een dosering van 12,5 mg in 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 thiazidediuretica 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, spierversmoedigheid, 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. 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 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 te worden gebruikt met telmisartan/HCTZ (zie rubriek 4.5).

- Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose

Er is geen bewijs dat telmisartan/HCTZ 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).

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

Overgevoelighedsreacties op HCTZ 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 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 acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis HCTZ waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

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

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met 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.

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.

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 serum-lithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Zeldzame gevallen zijn ook gemeld met angiotensine II-antagonisten (inclusief telmisartan/HCTZ). Gelijktijdige toediening van lithium en telmisartan/HCTZ 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 HCTZ-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Deze middelen kunnen het effect van HCTZ 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 HCTZ-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem remmen, kan het gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen in het serumkalium en wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer telmisartan/HCTZ 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, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, 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 gecombineerd 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 antihypertensiva 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-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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 HCTZ.

Cholestyramine en colestipol-harsen

De absorptie van HCTZ verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselings-harsen.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire dosisregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van thiazidediuretica en het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In één studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de AUC₀₋₂₄ en C_{max} van ramipril en 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 HCTZ.

Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien HCTZ de serum urinezuurspiegels 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 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 gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van 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 dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het beloop van de ziekte heeft.

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

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van telmisartan/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 thiazides 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

In preklinische studies is geen effect van telmisartan en HCTZ op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid gezien.

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. Duizeligheid of sufheid kan af en toe voorkomen bij gebruik van telmisartan/HCTZ.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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 de klinische studies en die vaker ($p \leq 0.05$) voorkwamen bij telmisartan en HCTZ dan bij placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen. Bijwerkingen die bekend zijn voor de afzonderlijke componenten maar die niet werden gezien in de klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan/HCTZ.

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

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Bronchitis, faryngitis, sinusitis

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Exacerbatie of activering van systemisch lupus erythematodes¹

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Soms: Angst

Zelden: Depressie

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Slaperigheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hoesten
Zeer zelden: Interstitiële longziekte³

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Maagklachten

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zelden: Artrose, tendinitis

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Nierinsufficiëntie (inclusief acuut nierfalen)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms : Zwakte

Onderzoeken

Zelden: Afname hemoglobine

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

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 niet bekende frequentie bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen, zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: Sialoadenitis

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Trombocytopenie (soms met purpura)
Niet bekend: Aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: Ontoereikende controle diabetes mellitus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypomagnesiëmie
Zelden: Hypercalciëmie
Zeer zelden: Hypochloremische alkalose
Niet bekend: Anorexie, verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolemie

Psychische stoornissen

Niet bekend: Rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Hoofdpijn
Niet bekend: Duizelingen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Oogaandoeningen

Niet bekend: Xanthopsie, acute myopie, acuut afgesloten kamerhoekglaucoom, choroidale effusie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Nausea
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, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Niet bekend:	Zwakte
Nier- en urinewegaandoeningen Niet bekend:	Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, glucosurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Niet bekend:	Pyrexie
Onderzoeken Niet bekend:	Verhoogd triglyceriden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Afwijkende leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van afwijkende leverfunctie/leveraandoening tijdens post-marketingervaring van telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen

Sepsis

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

Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 een overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, verhoogd 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 van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of

aritmie aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

MicardisPlus is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, 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 de gehele therapeutische breedte.

Werkingsmechanisme

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 angiotensineconverterend 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 plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij HCTZ treedt de werking 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 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 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 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=2.121 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 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 en ouder met een voorgeschiedenis van coronairarteriële ziekte, beroerte, TIA, perifere arteriële ziekte, 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 naar 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 cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk 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 percentage sterfte door alle oorzaken was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op het vooraf vastgestelde secundaire eindpunt, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5% BI 0,90-1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met anderszins vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n = 2.954) of placebo (n = 2.972), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- 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 cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt voor cardiovasculaire mortaliteit (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 mortaliteit door alle oorzaken waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

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.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. 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-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de

standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

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

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

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

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 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.

Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.

Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van de vaste doseringscombinatie worden piek-plasmaconcentraties 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 sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume van telmisartan is ongeveer 500 liter, wat wijst op additionele binding aan weefsels.

Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformatie

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

Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal ¹⁴C-gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via de 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.

Hydrochloorthiazide vertoont lineaire farmacokinetiek.

Farmacokinetiek bij specifieke populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

Geslacht

De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2-3 keer hoger in vrouwen dan in mannen. In het klinisch geneesmiddelonderzoek zijn bij vrouwen echter geen significante verhogingen in de bloeddrukrespons of in de incidentie van orthostatische hypotensie gevonden. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk. Er was een neiging naar hogere plasmaconcentraties HCTZ in vrouwen ten opzichte van mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

Nierinsufficiëntie

Renale excretie draagt niet bij aan de klaring van telmisartan. Gebaseerd op beperkte ervaring met patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/min, gemiddeld ongeveer 50 ml/min) is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde renale functie. Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van HCTZ verminderd. In een afzonderlijke studie in patiënten met een creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatiehalfwaardetijd van HCTZ verhoogd. In patiënten zonder nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 34 uur.

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen aanvullend preklinisch onderzoek uitgevoerd met het vaste combinatieproduct 80 mg/25 mg. Vorig preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige toediening van telmisartan en HCTZ 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 converterende enzymremmers 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 gegroeped 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 HCTZ toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen. Echter, de uitgebreide humane ervaring met HCTZ 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 wat betreft de temperatuur. 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.

Verpakkingsgrootten:

- Blister met 14, 28, 56, 84 of 98 tabletten
- 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 en andere instructies

Vanwege de hygroscopische eigenschappen van de tabletten, moet MicardisPlus bewaard blijven in de afgesloten blisterverpakking. De tabletten mogen pas kort voor de inname uit de blisterverpakking worden gehaald.

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.

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

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Griekenland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Duitsland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP moet elke drie jaar worden ingediend.

Bovendien moet een aanpassing van het RMP worden ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
30 x 1 tabletten
56 tabletten
84 tabletten
90 x 1 tabletten
98 tabletten
28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/02/213/001	14 tabletten
EU/1/02/213/002	28 tabletten
EU/1/02/213/003	28 x 1 tabletten
EU/1/02/213/013	30 x 1 tabletten
EU/1/02/213/004	56 tabletten
EU/1/02/213/011	84 tabletten
EU/1/02/213/014	90 x 1 tabletten
EU/1/02/213/005	98 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

7 stuks blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

E.A.V. blister 7 of 10 stuks en andere niet 7 stuks blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
30 x 1 tabletten
56 tabletten
84 tabletten
90 x 1 tabletten
98 tabletten
28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/02/213/006	14 tabletten
EU/1/02/213/007	28 tabletten
EU/1/02/213/008	28 x 1 tabletten
EU/1/02/213/015	30 x 1 tabletten
EU/1/02/213/009	56 tabletten
EU/1/02/213/012	84 tabletten
EU/1/02/213/016	90 x 1 tabletten
EU/1/02/213/010	98 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

7 stuks blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

E.A.V. blister 7 of 10 stuks en andere niet 7 stuks blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
30 x 1 tabletten
56 tabletten
90 x 1 tabletten
98 tabletten
28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/02/213/017	14 tabletten
EU/1/02/213/018	28 tabletten
EU/1/02/213/019	28 x 1 tabletten
EU/1/02/213/020	30 x 1 tabletten
EU/1/02/213/021	56 tabletten
EU/1/02/213/022	90 x 1 tabletten
EU/1/02/213/023	98 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

7 stuks blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

E.A.V. blister 7 of 10 stuks en andere niet 7 stuks blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten
telmisartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten telmisartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is MicardisPlus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is MicardisPlus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

MicardisPlus is een combinatie van twee werkzame stoffen, telmisartan en hydrochloorthiazide in één tablet. Beide stoffen helpen bij het onder controle houden van hoge bloeddruk.

- Telmisartan behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als angiotensine II-antagonisten. Angiotensine II is een verbinding die in het lichaam voorkomt; het vernauwt de bloedvaten, waardoor uw bloeddruk stijgt. Telmisartan blokkeert dit effect van angiotensine II, waardoor de bloedvaten verwijden en uw bloeddruk wordt verlaagd.
- Hydrochloorthiazide behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als thiazidediuretica, het verhoogt de urineproductie, waardoor uw bloeddruk wordt verlaagd.

Hoge bloeddruk kan, als deze niet behandeld wordt, schade toebrengen aan bloedvaten in verschillende organen wat soms kan leiden tot hartaanvallen, hart- of nierfalen, een beroerte of blindheid. Gewoonlijk zijn er geen symptomen van hoge bloeddruk voordat dergelijke schade optreedt. Dus is het belangrijk de bloeddruk regelmatig te meten om te controleren of deze nog binnen de normale waarden ligt.

MicardisPlus wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk (essentiële hypertensie) bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende wordt beheerst wanneer alleen telmisartan wordt gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch (overgevoelig) voor hydrochloorthiazide of voor andere sulfonamide-afgeleide middelen.
- U bent langer dan 3 maanden zwanger; het is ook beter om het gebruik van MicardisPlus te vermijden in het begin van de zwangerschap (zie de rubriek over zwangerschap).

- U heeft last van ernstige leveraandoeningen zoals cholestase of een galwegobstructie (een probleem met de afvoer van gal uit de lever en galblaas) of een andere ernstige leveraandoening.
- U heeft een ernstige nieraandoening.
- Uw arts heeft vastgesteld dat u een lage kaliumspiegel of een hoge calciumspiegel in uw bloed heeft, die niet verbetert na een behandeling.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als één van de bovenstaande gevallen voor u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u MicardisPlus inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt wanneer u één of meer van de volgende aandoeningen of ziektes heeft of heeft gehad:

- lage bloeddruk (hypotensie), treedt vaak op als gevolg van uitdroging (overmatig verlies van lichaamsvocht) of een zouttekort vanwege diuretische therapie ('plaspillen'), een zoutarm dieet, diarree, overgeven of hemodialyse
- een nierziekte of een niertransplantatie
- renale arteriostenose (vernauwing van de bloedvaten naar één of beide nieren)
- leveraandoening
- hartafwijking
- diabetes
- jicht
- toegenomen aldosteronspiegel (het vasthouden van water en zouten in het lichaam met tegelijkertijd een verstoorde balans van bloedmineralen)
- systemische lupus erythematoses (ook wel 'lupus' of 'SLE' genoemd), een ziekte waarbij het eigen immuunsysteem het lichaam aanvalt
- de werkzame stof hydrochloorthiazide kan een ongebruikelijke reactie veroorzaken, resulterend in een afname van het zien en pijn in de ogen. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of een verhoogde druk in uw ogen, en dit kan optreden enkele uren tot weken na het innemen van MicardisPlus. Het kan leiden tot een permanente afname van het zien als het niet behandeld wordt
- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u MicardisPlus inneemt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een ACE-remmer (bv. enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
 - aliskiren.
 Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren. Zie ook de informatie in rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'
- als u digoxine gebruikt.
- als u in het verleden last heeft gehad van ademhalings- of longproblemen (waaronder ontsteking of vocht in de longen) na inname van hydrochloorthiazide. Als u na het innemen van MicardisPlus ernstige kortademigheid of moeite met ademen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Vertel het uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Het gebruik van MicardisPlus wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en MicardisPlus dient niet te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek over zwangerschap).

Behandeling met hydrochloorthiazide kan een verstoring in de elektrolytenbalans in uw lichaam veroorzaken. Typische verschijnselen van een verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, zwakte, apathie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, misselijkheid (gevoel van ziek zijn), braken, vermoeide spieren en een abnormaal snelle hartslag (sneller dan 100 slagen per minuut). Als u last heeft van één van deze verschijnselen moet u dit aan uw arts vertellen.

U moet het ook aan uw arts vertellen als uw huid gevoeliger is geworden voor de zon, waarbij verbrandingsverschijnselen (zoals roodheid, jeuken, opzwellen, blaren) sneller optreden dan normaal.

In het geval van een operatie of narcose, dient u uw arts te vertellen dat u MicardisPlus gebruikt.

MicardisPlus kan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van MicardisPlus door kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast MicardisPlus nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan de dosering van deze andere geneesmiddelen wijzigen of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen zult u moeten stoppen met het gebruik van één van deze geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de geneesmiddelen hieronder beschreven als die tegelijkertijd met MicardisPlus worden gebruikt:

- Lithiumbevattende geneesmiddelen voor de behandeling van enkele soorten depressies.
- Geneesmiddelen geassocieerd met een lage kaliumspiegel in het bloed (hypokaliëmie) zoals andere diuretica ('plaspillen'), laxantia (bv. castorolie), corticosteroïden (bv. prednison), ACTH (een hormoon), amfotericine (een antischimmelmiddel), carbenoxolon (voor de behandeling van mondzweren), natriumpenicilline G (een antibioticum) en salicylzuur en daarvan afgeleide stoffen.
- Geneesmiddelen die de kaliumspiegel in het bloed kunnen verhogen zoals kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ACE-remmers, cyclosporine (een immunosuppressief geneesmiddel, d.w.z. een geneesmiddel dat de werking van het afweersysteem tijdelijk vermindert en zo ongewenste afweerreacties voorkomt) en andere geneesmiddelen zoals natriumheparine (een antistollingsmiddel).
- Geneesmiddelen die beïnvloed worden door wijzigingen van de kaliumspiegel in het bloed zoals hartmedicatie (digoxine) of geneesmiddelen die uw hartslag reguleren (bv. kinidine, disopyramide, amiodaron, sotalol), geneesmiddelen voor de behandeling van psychische aandoeningen (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine) en andere geneesmiddelen zoals bepaalde antibiotica (bv. sparfloxacin, pentamidine) of bepaalde geneesmiddelen om allergische reacties te behandelen (bv. terfenadine).
- Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (insulines of orale middelen zoals metformine).
- Cholestyramine en colestipol, geneesmiddelen om vetpiegels in het bloed te verlagen.
- Geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen, zoals noradrenaline.
- Spierverslappende geneesmiddelen, zoals tubocurarine.
- Calciumsupplementen en/of vitamine D-supplementen.
- Anti-cholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelen die ter behandeling van verschillende aandoeningen gebruikt worden, zoals maag- en darmkrampen, spasme van de urineblaas, astma, reisziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als een hulpstof bij anesthesie), zoals atropine en biperiden.
- Amantadine (geneesmiddel om de ziekte van Parkinson te behandelen en dat ook gebruikt wordt om bepaalde ziekten, veroorzaakt door virussen, te behandelen of te voorkomen).
- Andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, corticosteroïden, pijnstillers (zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAID's]), geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, jicht of artritis.

- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ en ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).
- Een middel voor de behandeling van hartfalen (digoxine).

MicardisPlus kan het bloeddrukverlagende effect vergroten van andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bv. baclofen, amifostine). Bovendien kan een lage bloeddruk verergerd worden door alcohol, slaapmiddelen, drugs of antidepressiva. U kunt dit opmerken als duizeligheid bij het opstaan. Raadpleeg uw arts als de dosis van uw andere geneesmiddelen moet worden aangepast tijdens het gebruik van MicardisPlus.

Het effect van MicardisPlus kan afnemen wanneer u NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen) gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en alcohol?

U kunt MicardisPlus met en zonder voedsel innemen.

Vermijd gebruik van alcohol totdat u uw arts gesproken heeft. Alcohol kan de bloeddrukverlaging groter maken en/of het risico dat u duizelig wordt of dat u zich licht in het hoofd voelt verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Gewoonlijk zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van MicardisPlus voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent en in plaats daarvan een ander geneesmiddel voorschrijven. MicardisPlus wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. MicardisPlus mag niet gebruikt worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben als het na de derde zwangerschapsmaand wordt gebruikt.

Borstvoeding

Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of hiermee wilt beginnen. MicardisPlus wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen die MicardisPlus innemen voelen zich duizelig of vermoeid. Als u zich duizelig of moe voelt, ga dan niet autorijden of machines bedienen.

MicardisPlus bevat natrium

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

MicardisPlus bevat melksuiker (lactose)

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

MicardisPlus bevat sorbitol

Dit middel bevat 169 mg sorbitol per tablet.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet per dag. Probeer uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. U kunt MicardisPlus met of zonder voedsel innemen. De tabletten moeten met wat water of

een andere alcoholvrije drank worden doorgeslikt. Het is belangrijk dat u MicardisPlus elke dag inneemt totdat uw arts hier verandering in aanbrengt.

Indien uw lever niet goed werkt, mag de dosis niet hoger zijn dan 40 mg/12,5 mg per dag.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, kunt u symptomen ervaren zoals lage bloeddruk en een snelle hartslag. Trage hartslag, duizeligheid, overgeven, verminderde nierfunctie inclusief nierfalen zijn ook gemeld. Door het hydrochloorthiazide bestanddeel kan er ook een opmerkelijk lage bloeddruk en een lage kaliumspiegel in het bloed optreden. Dit kan misselijkheid, slaperigheid en spierkrampen veroorzaken en/of een onregelmatige hartslag samenhangend met het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals vingerhoedskruid of bepaalde middelen tegen hartritmestoornissen (antiaritmica). Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de spoedeisende hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om uw geneesmiddel in te nemen, hoeft u zich geen zorgen te maken. Neem het in zodra u het zich herinnert en ga dan door zoals tevoren. Wanneer u uw tablet één dag niet heeft ingenomen, neem dan de normale dosis de volgende dag. **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijk medische zorg.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

Sepsis* (vaak ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam, snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem), blaarvorming en schilfering van de bovenlaag van de huid (toxische epidermale necrolyse); deze bijwerkingen komen zelden voor (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers) of de frequentie is niet bekend (toxische epidermale necrolyse), maar zijn bijzonder ernstig en patiënten moeten stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen. Als deze verschijnselen niet behandeld worden, kunnen ze dodelijk zijn. Sepsis is voorgekomen bij het gebruik van alleen telmisartan, maar het kan niet uitgesloten worden dat het ook kan voorkomen bij het gebruik van MicardisPlus.

Mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus

Vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Duizeligheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Te weinig kalium in het bloed, in ernstige vorm te herkennen aan spierkrampen of spierzwakte en vermoeidheid (hypokaliëmie), angst, flauwvallen (syncope), het waarnemen van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie), draaiierig voelen (vertigo), versnelde hartslag (tachycardie), hartritmestoornissen, lage bloeddruk, een plotselinge daling van de bloeddruk wanneer u opstaat, kortademigheid (dyspnoe), diarree, droge mond, winderigheid, rugpijn, spierspasmen, spierpijn, erectiele disfunctie (het onvermogen om een erectie te krijgen of te houden), pijn op de borst, verhoogde urinezuurspiegel.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), activering of verergering van systemische lupus erythematoses (een ziekte waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt, wat leidt tot gewrichtspijn, huiduitslag en koorts), keelpijn, ontstoken bijholtes, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), slapeloosheid (insomnia), stoornissen in het zicht, ademhalingsmoeilijkheden, buikpijn, constipatie, gestoorde spijsvertering met als verschijnselen vol gevoel in de bovenbuik, pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie), misselijk zijn (braken), ontsteking van de maag (gastritis), afwijkende leverfunctie (patiënten van Japanse afkomst hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerking), roodheid van de huid (erytheem), allergische reacties zoals jeuk of huiduitslag, verhoogde zweetproductie, huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten of urticaria), gewrichtspijn (artralgie) en pijn in de ledematen, spierkrampen, griepachtige verschijnselen, pijn, lage natriumspiegel, verhoogde creatininespiegel, leverenzymen of creatinefosfokinase (CPK) in het bloed.

Bijwerkingen gerapporteerd met een van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus zijn, ook al zijn die niet waargenomen bij klinische studies met dit product.

Telmisartan

Bij patiënten die alleen telmisartan gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Bovenste luchtweginfectie (bv. keelpijn, ontstoken bijholtes, verkoudheid), urineweginfectie, bloedarmoede (anemie), te veel kalium in het bloed soms zich uitend in spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn (hyperkaliëmie), vertraagde hartslag (bradycardie), hoesten, verminderde werking van de nieren waaronder acuut nierfalen, zwakte.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Bloedafwijking (tekort aan bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie), verhoogd aantal bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties, huiduitslag), een lage bloedglucosespiegel (bij diabetische patiënten), slaperigheid, maagklachten, eczeem (een huidaandoening), meestal bij ouderen voorkomende aantasting van de gewrichten zonder dat er sprake is van een ontsteking (artrose), peesontsteking, verlaagd hemoglobine (een eiwit in het bloed).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

Progressieve littekenvorming in het longweefsel (interstitiële longziekte)**

* Het kan zijn dat dit op toeval berust of dat het komt door een tot nu toe onbekend mechanisme.

** Progressieve littekenvorming in het longweefsel is gemeld tijdens het gebruik van telmisartan. Het is echter niet bekend of telmisartan dit heeft veroorzaakt.

Hydrochloorthiazide

Bij patiënten die alleen hydrochloorthiazide gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Gevoel van ziek zijn (misselijkheid), lage magnesiumwaarden in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Afname in het aantal bloedplaatjes waardoor er een groter risico is op bloeding of blauwe plekken (kleine purperode markeringen op de huid of ander weefsel die worden veroorzaakt door een bloeding), hoge calciumwaarden in het bloed, hoofdpijn.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

Verhoogde pH (verstoord zuur-base-evenwicht) vanwege lage chloridewaarden in het bloed, opeens ademnood krijgen (klachten omvatten ernstige kortademigheid, koorts, zwakte en verwardheid).

Niet bekend (frequentie kan niet vastgesteld worden met de beschikbare gegevens)

Ontsteking van de speekselklieren, huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker), afname in het aantal (of zelfs geen) bloedcellen inclusief een verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie) en witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties), verminderde of verlies van eetlust, rusteloosheid, licht gevoel in het hoofd, wazig of gelig zien, afname van het zien en pijn in de ogen (mogelijke symptomen van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of acute bijziendheid of van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom), ontsteking van de bloedvaten (necrotiserende vasculitis), ontsteking van de alvleesklier gepaard gaande met heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis), maagklachten, geel worden van de huid of ogen (geelzucht), lupusachtig syndroom (een aandoening die lijkt op een ziekte, die systemische lupus erythematoses wordt genoemd, waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt), huidaandoeningen zoals ontstoken bloedvaten in de huid, overgevoeligheid voor licht of zonlicht (fotosensibiliteit), uitslag, roodheid van de huid, blaarvorming op de lippen, ogen of in de mond, schilferende huid, koorts (mogelijke tekenen van erythema multiforme), zwakte, ontsteking van de nieren gepaard gaande met bloed in de urine, koorts en pijn in de flanken (nefritis) of verminderde werking van de nieren, glucose in de urine (glucosurie), koorts, verstoorde balans van bloedmineralen, hoge cholesterolspiegel in het bloed, verlaagd bloedvolume, verhoogde glucosespiegels in het bloed, problemen bij de regulering van het glucosegehalte in het bloed/de urine bij patiënten die suikerziekte hebben (diabetes mellitus), vet in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel is geen speciale opslagtemperatuur nodig. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Haal alleen vlak voor inname de MicardisPlus tablet uit de blisterverpakking.

Af en toe komt de buitenste laag van de blisterverpakking los van de binnenlaag tussen de blisterholtes. U hoeft geen actie te ondernemen indien dit zich voordoet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn telmisartan en hydrochloorthiazide. Eén tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, meglumine, microkristallijne cellulose, povidon K25, ijzeroxide rood (E172), natriumhydroxide, natriumzetmeelglycolaat (type A) en sorbitol (E420).

Hoe ziet MicardisPlus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten zijn rood met witte, langwerpige tabletten met twee lagen, met daarop het bedrijfslogo en de inscriptie 'H4'.

MicardisPlus is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 56, 84 of 98 tabletten of eenheidsblisterverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 tablet.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes verkrijgbaar zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

en

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member
S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Griekenland

en

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Duitsland

en

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 / 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 3022800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími/Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten telmisartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is MicardisPlus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is MicardisPlus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

MicardisPlus is een combinatie van twee werkzame stoffen, telmisartan en hydrochloorthiazide in één tablet. Beide stoffen helpen bij het onder controle houden van hoge bloeddruk.

- Telmisartan behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als angiotensine II-antagonisten. Angiotensine II is een verbinding die in het lichaam voorkomt; het vernauwt de bloedvaten, waardoor uw bloeddruk stijgt. Telmisartan blokkeert dit effect van angiotensine II, waardoor de bloedvaten verwijden en uw bloeddruk wordt verlaagd.
- Hydrochloorthiazide behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als thiazidediuretica; het verhoogt de urineproductie, waardoor uw bloeddruk wordt verlaagd.

Hoge bloeddruk kan, als deze niet behandeld wordt, schade toebrengen aan bloedvaten in verschillende organen wat soms kan leiden tot hartaanvallen, hart- of nierfalen, een beroerte of blindheid. Gewoonlijk zijn er geen symptomen van hoge bloeddruk voordat dergelijke schade optreedt. Dus is het belangrijk de bloeddruk regelmatig te meten om te controleren of deze nog binnen de normale waarden ligt.

MicardisPlus wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk (essentiële hypertensie) bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende wordt beheerst wanneer alleen telmisartan wordt gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch (overgevoelig) voor hydrochloorthiazide of voor andere sulfonamide-afgeleide middelen.
- U bent langer dan 3 maanden zwanger; het is ook beter om het gebruik van MicardisPlus te vermijden in het begin van de zwangerschap (zie de rubriek over zwangerschap).

- U heeft last van ernstige leveraandoeningen zoals cholestase of een galwegobstructie (een probleem met de afvoer van gal uit de lever en galblaas) of een andere ernstige leveraandoening.
- U heeft een ernstige nieraandoening.
- Uw arts heeft vastgesteld dat u een lage kaliumspiegel of een hoge calciumspiegel in uw bloed heeft, die niet verbetert na een behandeling.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als één van de bovenstaande gevallen voor u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u MicardisPlus inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt wanneer u één of meer van de volgende aandoeningen of ziektes heeft of heeft gehad:

- lage bloeddruk (hypotensie), treedt vaak op als gevolg van uitdroging (overmatig verlies van lichaamsvocht) of een zouttekort vanwege diuretische therapie ('plaspillen'), een zoutarm dieet, diarree, overgeven of hemodialyse
- een nierziekte of een niertransplantatie
- renale arteriostenose (vernauwing van de bloedvaten naar één of beide nieren)
- leveraandoening
- hartafwijking
- diabetes
- jicht
- toegenomen aldosteronspiegel (het vasthouden van water en zouten in het lichaam met tegelijkertijd een verstoorde balans van bloedmineralen)
- systemische lupus erythematoses (ook wel 'lupus' of 'SLE' genoemd), een ziekte waarbij het eigen immuunsysteem het lichaam aanvalt
- de werkzame stof hydrochloorthiazide kan een ongebruikelijke reactie veroorzaken, resulterend in een afname van het zien en pijn in de ogen. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of een verhoogde druk in uw ogen en dit kan optreden enkele uren tot weken na het innemen van MicardisPlus. Het kan leiden tot een permanente afname van het zien als het niet behandeld wordt
- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u MicardisPlus inneemt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een ACE-remmer (bv. enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
 - aliskiren.
 Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren. Zie ook de informatie in rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'
- als u digoxine gebruikt.
- als u in het verleden last heeft gehad van ademhalings- of longproblemen (waaronder ontsteking of vocht in de longen) na inname van hydrochloorthiazide. Als u na het innemen van MicardisPlus ernstige kortademigheid of moeite met ademen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Vertel het uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Het gebruik van MicardisPlus wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en MicardisPlus dient niet te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek over zwangerschap).

Behandeling met hydrochloorthiazide kan een verstoring in de elektrolytenbalans in uw lichaam veroorzaken. Typische verschijnselen van een verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, zwakte, apathie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, misselijkheid (gevoel van ziek zijn), braken, vermoeide spieren en een abnormaal snelle hartslag (sneller dan 100 slagen per minuut). Als u last heeft van één van deze verschijnselen moet u dit aan uw arts vertellen.

U moet het ook aan uw arts vertellen als uw huid gevoeliger is geworden voor de zon, waarbij verbrandingsverschijnselen (zoals roodheid, jeuken, opzwellen, blaren) sneller optreden dan normaal.

In het geval van een operatie of narcose, dient u uw arts te vertellen dat u MicardisPlus gebruikt.

MicardisPlus kan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van MicardisPlus door kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast MicardisPlus nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan de dosering van deze andere geneesmiddelen wijzigen of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen zult u moeten stoppen met het gebruik van één van deze geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de geneesmiddelen hieronder beschreven als die tegelijkertijd met MicardisPlus worden gebruikt:

- Lithiumbevattende geneesmiddelen voor de behandeling van enkele soorten depressies.
- Geneesmiddelen geassocieerd met een lage kaliumspiegel in het bloed (hypokaliëmie) zoals andere diuretica ('plaspillen'), laxantia (bv. castorolie), corticosteroiden (bv. prednison), ACTH (een hormoon), amfotericine (een antischimmelmiddel), carbenoxolon (voor de behandeling van mondzweren), natriumpenicilline G (een antibioticum) en salicylzuur en daarvan afgeleide stoffen.
- Geneesmiddelen die de kaliumspiegel in het bloed kunnen verhogen zoals kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ACE-remmers, cyclosporine (een immunosuppressief geneesmiddel, d.w.z. een geneesmiddel dat de werking van het afweersysteem tijdelijk vermindert en zo ongewenste afweerreacties voorkomt) en andere geneesmiddelen zoals natriumheparine (een antistollingsmiddel).
- Geneesmiddelen die beïnvloed worden door wijzigingen van de kaliumspiegel in het bloed zoals hartmedicatie (digoxine) of geneesmiddelen die uw hartslag reguleren (bv. kinidine, disopyramide, amiodaron, sotalol), geneesmiddelen voor de behandeling van psychische aandoeningen (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine) en andere geneesmiddelen zoals bepaalde antibiotica (bv. sparfloxacin, pentamidine) of bepaalde geneesmiddelen om allergische reacties te behandelen (bv. terfenadine).
- Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (insulines of orale middelen zoals metformine).
- Cholestyramine en colestipol, geneesmiddelen om vetpiegels in het bloed te verlagen.
- Geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen, zoals noradrenaline.
- Spierverslappende geneesmiddelen, zoals tubocurarine.
- Calciumsupplementen en/of vitamine D-supplementen.
- Anti-cholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelen die ter behandeling van verschillende aandoeningen gebruikt worden, zoals maag- en darmkrampen, spasme van de urineblaas, astma, reisziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als een hulpstof bij anesthesie), zoals atropine en biperiden.
- Amantadine (geneesmiddel om de ziekte van Parkinson te behandelen en dat ook gebruikt wordt om bepaalde ziekten, veroorzaakt door virussen, te behandelen of te voorkomen).
- Andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, corticosteroiden, pijnstillers (zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAID's]), geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, jicht of artritis.

- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ en ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).
- Een middel voor de behandeling van hartfalen (digoxine).

MicardisPlus kan het bloeddrukverlagende effect vergroten van andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bv. baclofen, amifostine). Bovendien kan een lage bloeddruk verergerd worden door alcohol, slaapmiddelen, drugs of antidepressiva. U kunt dit opmerken als duizeligheid bij het opstaan. Raadpleeg uw arts als de dosis van uw andere geneesmiddelen moet worden aangepast tijdens het gebruik van MicardisPlus.

Het effect van MicardisPlus kan afnemen wanneer u NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen) gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en alcohol?

U kunt MicardisPlus met en zonder voedsel innemen.

Vermijd gebruik van alcohol totdat u uw arts gesproken heeft. Alcohol kan de bloeddrukverlaging groter maken en/of het risico dat u duizelig wordt of dat u zich licht in het hoofd voelt verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Gewoonlijk zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van MicardisPlus voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent en in plaats daarvan een ander geneesmiddel voorschrijven. MicardisPlus wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. MicardisPlus mag niet gebruikt worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben als het na de derde zwangerschapsmaand wordt gebruikt.

Borstvoeding

Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of hiermee wilt beginnen. MicardisPlus wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen die MicardisPlus innemen voelen zich duizelig of vermoeid. Als u zich duizelig of moe voelt, ga dan niet autorijden of machines bedienen.

MicardisPlus bevat natrium

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

MicardisPlus bevat melksuiker (lactose)

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

MicardisPlus bevat sorbitol

Dit middel bevat 338 mg sorbitol per tablet. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet per dag.

Probeer uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. U kunt MicardisPlus met of zonder voedsel innemen. De tabletten moeten met wat water of een andere alcoholvrije drank worden doorgeslikt. Het is belangrijk dat u MicardisPlus elke dag inneemt totdat uw arts hier verandering in aanbrengt.

Indien uw lever niet goed werkt mag de dosis niet hoger zijn dan 40 mg/12,5 mg per dag.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, kunt u symptomen ervaren zoals lage bloeddruk en een snelle hartslag. Trage hartslag, duizeligheid, overgeven, verminderde nierfunctie inclusief nierfalen zijn ook gemeld. Door het hydrochloorthiazide bestanddeel kan er ook een opmerkelijk lage bloeddruk en een lage kaliumspiegel in het bloed optreden. Dit kan misselijkheid, slaperigheid en spierkrampen veroorzaken en/of een onregelmatige hartslag samenhangend met het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals vingerhoedskruid of bepaalde middelen tegen hartritmestoornissen (antiaritmica). Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de spoedeisende hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om uw geneesmiddel in te nemen, hoeft u zich geen zorgen te maken. Neem het in zodra u het zich herinnert en ga dan door zoals tevoren. Wanneer u uw tablet één dag niet heeft ingenomen, neem dan de normale dosis de volgende dag. **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijk medische zorg.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

Sepsis* (vaak 'bloedvergiftiging' genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam, snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem), blaarvorming en schilfering van de bovenlaag van de huid (toxische epidermale necrolyse); deze bijwerkingen komen zelden voor (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers) of de frequentie is niet bekend (toxische epidermale necrolyse), maar zijn bijzonder ernstig en patiënten moeten stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen. Als deze verschijnselen niet behandeld worden kunnen ze dodelijk zijn. Sepsis is voorgekomen bij het gebruik van alleen telmisartan, maar het kan niet uitgesloten worden dat het ook kan voorkomen bij het gebruik van MicardisPlus.

Mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus

Vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Duizeligheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Te weinig kalium in het bloed, in ernstige vorm te herkennen aan spierkrampen of spierzwakte en vermoeidheid (hypokaliëmie), angst, flauwvallen (syncope), het waarnemen van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie), draaierig voelen (vertigo), versnelde hartslag (tachycardie), hartritmestoornissen, lage bloeddruk, een plotselinge daling van de bloeddruk wanneer u opstaat, kortademigheid (dyspnoe), diarree, droge mond, winderigheid, rugpijn,

spierspasmen, spierpijn, erectiele disfunctie (het onvermogen om een erectie te krijgen of te houden), pijn op de borst, verhoogde urinezuurspiegel.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), activering of verergering van systemische lupus erythematoses (een ziekte waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt, wat leidt tot gewrichtspijn, huiduitslag en koorts), keelpijn, ontstoken bijholtes, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), slapeloosheid (insomnia), stoornissen in het zicht, ademhalingsmoeilijkheden, buikpijn, constipatie, gestoorde spijsvertering met als verschijnselen vol gevoel in de bovenbuik, pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie), misselijk zijn (braken), ontsteking van de maag (gastritis), afwijkende leverfunctie (patiënten van Japanse afkomst hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerking), roodheid van de huid (erytheem), allergische reacties zoals jeuk of huiduitslag, verhoogde zweetproductie, huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten of urticaria), gewrichtspijn (artralgie) en pijn in de ledematen, spierkrampen, griepachtige verschijnselen, pijn, lage natriumspiegel, verhoogde creatininespiegel, leverenzymen of creatinefosfokinase (CPK) in het bloed.

Bijwerkingen gerapporteerd met een van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus zijn, ook al zijn die niet waargenomen bij klinische studies met dit product.

Telmisartan

Bij patiënten die alleen telmisartan gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Bovenste luchtweginfectie (bv. keelpijn, ontstoken bijholtes, verkoudheid), urineweginfectie, bloedarmoede (anemie), te veel kalium in het bloed soms zich uitend in spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn (hyperkaliëmie), vertraagde hartslag (bradycardie), hoesten, verminderde werking van de nieren waaronder acuut nierfalen, zwakte.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Bloedafwijking (tekort aan bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie), verhoogd aantal bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties, huiduitslag), een lage bloedglucosespiegel (bij diabetische patiënten), slaperigheid, maagklachten, eczeem (een huidaandoening), meestal bij ouderen voorkomende aantasting van de gewrichten zonder dat er sprake is van een ontsteking (artrose), peesontsteking, verlaagd hemoglobine (een eiwit in het bloed).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

Progressieve littekenvorming in het longweefsel (interstitiële longziekte)**

* Het kan zijn dat dit op toeval berust of dat het komt door een tot nu toe onbekend mechanisme.

** Progressieve littekenvorming in het longweefsel is gemeld tijdens het gebruik van telmisartan. Het is echter niet bekend of telmisartan dit heeft veroorzaakt.

Hydrochloorthiazide:

Bij patiënten die alleen hydrochloorthiazide gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Gevoel van ziek zijn (misselijkheid), lage magnesiumwaarden in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Afname in het aantal bloedplaatjes waardoor er een groter risico is op bloeding of blauwe plekken (kleine purperrode markeringen op de huid of ander weefsel die worden veroorzaakt door een bloeding), hoge calciumwaarden in het bloed, hoofdpijn.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

Verhoogde pH (verstoord zuur-base-evenwicht) vanwege lage chloridewaarden in het bloed, opeens ademnood krijgen (klachten omvatten ernstige kortademigheid, koorts, zwakte en verwardheid).

Niet bekend (frequentie kan niet vastgesteld worden met de beschikbare gegevens)

Ontsteking van de speekselklieren, huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker), afname in het aantal (of zelfs geen) bloedcellen inclusief een verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie) en witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties), verminderde of verlies van eetlust, rusteloosheid, licht gevoel in het hoofd, wazig of gelig zien, afname van het zien en pijn in de ogen (mogelijke symptomen van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of acute bijziendheid of van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom), ontsteking van de bloedvaten (necrotiserende vasculitis), ontsteking van de alvleesklier gepaard gaande met heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis), maagklachten, geel worden van de huid of ogen (geelzucht), lupusachtig syndroom (een aandoening die lijkt op een ziekte, die systemische lupus erythematoses wordt genoemd, waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt), huidaandoeningen zoals ontstoken bloedvaten in de huid, overgevoeligheid voor licht of zonlicht (fotosensibiliteit), uitslag, roodheid van de huid, blaarvorming op de lippen, ogen of in de mond, schilferende huid, koorts (mogelijke tekenen van erythema multiforme), zwakte, ontsteking van de nieren gepaard gaande met bloed in de urine, koorts en pijn in de flanken (nefritis) of verminderde werking van de nieren, glucose in de urine (glucosurie), koorts, verstoorde balans van bloedmineralen, hoge cholesterolspiegel in het bloed, verlaagd bloedvolume, verhoogde glucosespiegels in het bloed, problemen bij de regulering van het glucosegehalte in het bloed/de urine bij patiënten die suikerziekte hebben (diabetes mellitus), vet in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel is geen speciale opslagtemperatuur nodig. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Haal alleen vlak voor inname de MicardisPlus tablet uit de blisterverpakking.

Af en toe komt de buitenste laag van de blisterverpakking los van de binnenlaag tussen de blisterholtes. U hoeft geen actie te ondernemen indien dit zich voordoet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn telmisartan en hydrochloorthiazide. Eén tablet bevat 80 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, meglumine, microkristallijne cellulose, povidon K25, ijzeroxide rood (E172), natriumhydroxide, natriumzetmeelglycolaat (type A) en sorbitol (E420).

Hoe ziet MicardisPlus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten zijn rood met witte, langwerpige tabletten met twee lagen, met daarop het bedrijfslogo en de inscriptie 'H8'.

MicardisPlus is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 56, 84 of 98 tabletten of eenheidsblisterverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 tablet.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes verkrijgbaar zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

en

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member
S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Griekenland

en

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Duitsland

en

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 / 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 3022800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími/Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten telmisartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is MicardisPlus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is MicardisPlus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

MicardisPlus is een combinatie van twee werkzame stoffen, telmisartan en hydrochloorthiazide in één tablet. Beide stoffen helpen bij het onder controle houden van hoge bloeddruk.

- Telmisartan behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als angiotensine II-antagonisten. Angiotensine II is een verbinding die in het lichaam voorkomt; het vernauwt de bloedvaten, waardoor uw bloeddruk stijgt. Telmisartan blokkeert dit effect van angiotensine II, waardoor de bloedvaten verwijden en uw bloeddruk wordt verlaagd.
- Hydrochloorthiazide behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als thiazidediuretica; het verhoogt de urineproductie, waardoor uw bloeddruk wordt verlaagd.

Hoge bloeddruk kan, als deze niet behandeld wordt, schade toebrengen aan bloedvaten in verschillende organen wat soms kan leiden tot hartaanvallen, hart- of nierfalen, een beroerte of blindheid. Gewoonlijk zijn er geen symptomen van hoge bloeddruk voordat dergelijke schade optreedt. Dus is het belangrijk de bloeddruk regelmatig te meten om te controleren of deze nog binnen de normale waarden ligt.

MicardisPlus wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk (essentiële hypertensie) bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende wordt beheerst door MicardisPlus 80/12,5 mg, of bij patiënten bij wie in het verleden de bloeddruk was gestabiliseerd toen telmisartan en hydrochloorthiazide gescheiden werden gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch (overgevoelig) voor hydrochloorthiazide of voor andere sulfonamide-afgeleide middelen.

- U bent langer dan 3 maanden zwanger; het is ook beter om het gebruik van MicardisPlus te vermijden in het begin van de zwangerschap (zie de rubriek over zwangerschap).
- U heeft last van ernstige leveraandoeningen zoals cholestase of een galwegobstructie (een probleem met de afvoer van gal uit de lever en galblaas) of een andere ernstige leveraandoening.
- U heeft een ernstige nieraandoening.
- Uw arts heeft vastgesteld dat u een lage kaliumspiegel of een hoge calciumspiegel in uw bloed heeft, die niet verbetert na een behandeling.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als één van de bovenstaande gevallen voor u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u MicardisPlus inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt wanneer u één of meer van de volgende aandoeningen of ziektes heeft of heeft gehad:

- lage bloeddruk (hypotensie), treedt vaak op als gevolg van uitdroging (overmatig verlies van lichaamsvocht) of een zouttekort vanwege diuretische therapie ('plaspillen'), een zoutarm dieet, diarree, overgeven of hemodialyse
- een nierziekte of een niertransplantatie
- renale arteriostenose (vernauwing van de bloedvaten naar één of beide nieren)
- leveraandoening
- hartafwijking
- diabetes
- jicht
- toegenomen aldosteronspiegel (het vasthouden van water en zouten in het lichaam met tegelijkertijd een verstoorde balans van bloedmineralen)
- systemische lupus erythematoses (ook wel 'lupus' of 'SLE' genoemd), een ziekte waarbij het eigen immuunsysteem het lichaam aanvalt.
- de werkzame stof hydrochloorthiazide kan een ongebruikelijke reactie veroorzaken, resulterend in een afname van het zien en pijn in de ogen. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of een verhoogde druk in uw ogen en dit kan optreden enkele uren tot weken na het innemen van MicardisPlus. Het kan leiden tot een permanente afname van het zien als het niet behandeld wordt
- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u MicardisPlus inneemt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een ACE-remmer (bv. enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
 - aliskiren.
 Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren. Zie ook de informatie in rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'
- als u digoxine gebruikt.
- als u in het verleden last heeft gehad van ademhalings- of longproblemen (waaronder ontsteking of vocht in de longen) na inname van hydrochloorthiazide. Als u na het innemen van MicardisPlus ernstige kortademigheid of moeite met ademen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Vertel het uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Het gebruik van MicardisPlus wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en MicardisPlus dient niet te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek over zwangerschap).

Behandeling met hydrochloorthiazide kan een verstoring in de elektrolytenbalans in uw lichaam veroorzaken. Typische verschijnselen van een verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, zwakte, apathie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, misselijkheid (gevoel van ziek zijn), braken, vermoeide spieren en een abnormaal snelle hartslag (sneller dan 100 slagen per minuut). Als u last heeft van één van deze verschijnselen moet u dit aan uw arts vertellen.

U moet het ook aan uw arts vertellen als uw huid gevoeliger is geworden voor de zon, waarbij verbrandingsverschijnselen (zoals roodheid, jeuken, opzwellen, blaren) sneller optreden dan normaal.

In het geval van een operatie of narcose, dient u uw arts te vertellen dat u MicardisPlus gebruikt.

MicardisPlus kan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van MicardisPlus door kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast MicardisPlus nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan de dosering van deze andere geneesmiddelen wijzigen of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen zult u moeten stoppen met het gebruik van één van deze geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de geneesmiddelen hieronder beschreven als die tegelijkertijd met MicardisPlus worden gebruikt:

- Lithiumbevattende geneesmiddelen voor de behandeling van enkele soorten depressies.
- Geneesmiddelen geassocieerd met een lage kaliumspiegel in het bloed (hypokaliëmie) zoals andere diuretica ('plaspillen'), laxantia (bv. castorolie), corticosteroïden (bv. prednison), ACTH (een hormoon), amfotericine (een antischimmelmiddel), carbenoxolon (voor de behandeling van mondzweren), natriumpenicilline G (een antibioticum) en salicylzuur en daarvan afgeleide stoffen.
- Geneesmiddelen die de kaliumspiegel in het bloed kunnen verhogen zoals kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ACE-remmers, cyclosporine (een immunosuppressief geneesmiddel, d.w.z. een geneesmiddel dat de werking van het afweersysteem tijdelijk vermindert en zo ongewenste afweerreacties voorkomt) en andere geneesmiddelen zoals natriumheparine (een antistollingsmiddel).
- Geneesmiddelen die beïnvloed worden door wijzigingen van de kaliumspiegel in het bloed zoals hartmedicatie (digoxine) of geneesmiddelen die uw hartslag reguleren (bv. kinidine, disopyramide, amiodaron, sotalol), geneesmiddelen voor de behandeling van psychische aandoeningen (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine) en andere geneesmiddelen zoals bepaalde antibiotica (bv. sparfloxacin, pentamidine) of bepaalde geneesmiddelen om allergische reacties te behandelen (bv. terfenadine).
- Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (insulines of orale middelen zoals metformine).
- Cholestyramine en colestipol, geneesmiddelen om vetpiegels in het bloed te verlagen.
- Geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen, zoals noradrenaline.
- Spierverslappende geneesmiddelen, zoals tubocurarine.
- Calciumsupplementen en/of vitamine D-supplementen.
- Anti-cholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelen die ter behandeling van verschillende aandoeningen gebruikt worden, zoals maag- en darmkrampen, spasme van de urineblaas, astma, reisziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als een hulpstof bij anesthesie), zoals atropine en biperiden.
- Amantadine (geneesmiddel om de ziekte van Parkinson te behandelen en dat ook gebruikt wordt om bepaalde ziekten, veroorzaakt door virussen, te behandelen of te voorkomen).
- Andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, corticosteroïden, pijnstillers (zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAID's]), geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, jicht of artritis.

- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ en ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).
- Een middel voor de behandeling van hartfalen (digoxine).

MicardisPlus kan het bloeddrukverlagende effect vergroten van andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bv. baclofen, amifostine). Bovendien kan een lage bloeddruk verergerd worden door alcohol, slaapmiddelen, drugs of antidepressiva. U kunt dit opmerken als duizeligheid bij het opstaan. Raadpleeg uw arts als de dosis van uw andere geneesmiddelen moet worden aangepast tijdens het gebruik van MicardisPlus.

Het effect van MicardisPlus kan afnemen wanneer u NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen) gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en alcohol?

U kunt MicardisPlus met en zonder voedsel innemen.

Vermijd gebruik van alcohol totdat u uw arts gesproken heeft. Alcohol kan de bloeddrukverlaging groter maken en/of het risico dat u duizelig wordt of dat u zich licht in het hoofd voelt verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Gewoonlijk zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van MicardisPlus voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent en in plaats daarvan een ander geneesmiddel voorschrijven. MicardisPlus wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. MicardisPlus moet niet gebruikt worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben als het na de derde zwangerschapsmaand wordt gebruikt.

Borstvoeding

Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of hiermee wilt beginnen. MicardisPlus wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen die MicardisPlus innemen, voelen zich duizelig of vermoeid. Als u zich duizelig of moe voelt, ga dan niet autorijden of machines bedienen.

MicardisPlus bevat natrium

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

MicardisPlus bevat melksuiker (lactose)

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

MicardisPlus bevat sorbitol

Dit middel bevat 338 mg sorbitol per tablet. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet per dag. Probeer uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. U kunt MicardisPlus met of zonder voedsel innemen. De tabletten moeten met wat water of een andere alcoholvrije drank worden doorgeslikt. Het is belangrijk dat u MicardisPlus elke dag inneemt totdat uw arts hier verandering in aanbrengt.

Indien uw lever niet goed werkt mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 40 mg/12,5 mg per dag.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, kunt u symptomen ervaren zoals lage bloeddruk en een snelle hartslag. Trage hartslag, duizeligheid, overgeven, verminderde nierfunctie inclusief nierfalen zijn ook gemeld. Door het hydrochloorthiazide bestanddeel kan er ook een opmerkelijk lage bloeddruk en een lage kaliumspiegel in het bloed optreden. Dit kan misselijkheid, slaperigheid en spierkrampen veroorzaken en/of een onregelmatige hartslag samenhangend met het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals vingerhoedskruid of bepaalde middelen tegen hartritmestoornissen (antiaritmica). Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de spoedeisende hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om uw geneesmiddel in te nemen, hoeft u zich geen zorgen te maken. Neem het in zodra u het zich herinnert en ga dan door zoals tevoren. Wanneer u uw tablet één dag niet heeft ingenomen, neem dan de normale dosis de volgende dag. **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijk medische zorg.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

Sepsis* (vaak ‘bloedvergiftiging’ genoemd), is een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam, snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem), blaarvorming en schilfering van de bovenlaag van de huid (toxisch epidermale necrolyse); deze bijwerkingen komen zelden voor (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers) of de frequentie is niet bekend (toxisch epidermale necrolyse), maar zijn bijzonder ernstig en patiënten moeten stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen. Als deze verschijnselen niet behandeld worden kunnen ze dodelijk zijn. Sepsis is voorgekomen bij het gebruik van alleen telmisartan, maar het kan niet uitgesloten worden dat het ook kan voorkomen bij het gebruik van MicardisPlus.

Mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus

Vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Duizeligheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Te weinig kalium in het bloed, in ernstige vorm te herkennen aan spierkrampen of spierzwakte en vermoeidheid (hypokaliëmie), angst, flauwvallen (syncope), het waarnemen van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie), draaierig voelen (vertigo), versnelde hartslag (tachycardie), hartritmestoornissen, lage bloeddruk, een plotselinge daling van de bloeddruk wanneer u opstaat, kortademigheid (dyspnoe), diarree, droge mond, winderigheid, rugpijn,

spierspasmen, spierpijn, erectiele disfunctie (het onvermogen om een erectie te krijgen of te houden), pijn op de borst, verhoogde urinezuurspiegel.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), activering of verergering van systemische lupus erythematoses (een ziekte waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt, wat leidt tot gewrichtspijn, huiduitslag en koorts), keelpijn, ontstoken bijholtes, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), slapeloosheid (insomnia), stoornissen in het zicht, ademhalingsmoeilijkheden, buikpijn, constipatie, gestoorde spijsvertering met als verschijnselen vol gevoel in de bovenbuik, pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie), misselijk zijn (braken), ontsteking van de maag (gastritis), afwijkende leverfunctie (patiënten van Japanse afkomst hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerking), roodheid van de huid (erytheem), allergische reacties zoals jeuk of huiduitslag, verhoogde zweetproductie, huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten of urticaria), gewrichtspijn (artralgie) en pijn in de ledematen, spierkrampen, griepachtige verschijnselen, pijn, lage natriumspiegel, verhoogde creatininespiegel, leverenzymen of creatinefosfokinase (CPK) in het bloed.

Bijwerkingen gerapporteerd met een van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen van MicardisPlus zijn, ook al zijn die niet waargenomen bij klinische studies met dit product.

Telmisartan

Bij patiënten die alleen telmisartan gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Bovenste luchtweginfectie (bv. keelpijn, ontstoken bijholtes, verkoudheid), urineweginfectie, bloedarmoede (anemie), te veel kalium in het bloed soms zich uitend in spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn (hyperkaliëmie), vertraagde hartslag (bradycardie), hoesten, verminderde werking van de nieren waaronder acuut nierfalen, zwakte.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Bloedafwijking (tekort aan bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie), verhoogd aantal bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties, huiduitslag), een lage bloedglucosespiegel (bij diabetische patiënten), slaperigheid, maagklachten, eczeem (een huidaandoening), meestal bij ouderen voorkomende aantasting van de gewrichten zonder dat er sprake is van een ontsteking (artrose), peesontsteking, verlaagd hemoglobine (een eiwit in het bloed).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

Progressieve littekenvorming in het longweefsel (interstitiële longziekte)**

* Het kan zijn dat dit op toeval berust of dat het komt door een tot nu toe onbekend mechanisme.

** Progressieve littekenvorming in het longweefsel is gemeld tijdens het gebruik van telmisartan. Het is echter niet bekend of telmisartan dit heeft veroorzaakt.

Hydrochloorthiazide:

Bij patiënten die alleen hydrochloorthiazide gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Gevoel van ziek zijn (misselijkheid), lage magnesiumwaarden in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

Afname in het aantal bloedplaatjes waardoor er een groter risico is op bloeding of blauwe plekken (kleine purperrode markeringen op de huid of ander weefsel die worden veroorzaakt door een bloeding), hoge calciumwaarden in het bloed, hoofdpijn.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

Verhoogde pH (verstoord zuur-base-evenwicht) vanwege lage chloridewaarden in het bloed, opeens ademnood krijgen (klachten omvatten ernstige kortademigheid, koorts, zwakte en verwardheid).

Niet bekend (frequentie kan niet vastgesteld worden met de beschikbare gegevens)

Ontsteking van de speekselklieren, huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker), afname in het aantal (of zelfs geen) bloedcellen inclusief een verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie) en witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties), verminderde of verlies van eetlust, rusteloosheid, licht gevoel in het hoofd, wazig of gelig zien, afname van het zien en pijn in de ogen (mogelijke symptomen van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of acute bijziendheid of van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom), ontsteking van de bloedvaten (necrotiserende vasculitis), ontsteking van de alvleesklier gepaard gaande met heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis), maagklachten, geel worden van de huid of ogen (geelzucht), lupusachtig syndroom (een aandoening die lijkt op een ziekte, die systemische lupus erythematoses wordt genoemd, waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt), huidaandoeningen zoals ontstoken bloedvaten in de huid, overgevoeligheid voor licht of zonlicht (fotosensibiliteit), uitslag, roodheid van de huid, blaarvorming op de lippen, ogen of in de mond, schilferende huid, koorts (mogelijke tekenen van erythema multiforme), zwakte, ontsteking van de nieren gepaard gaande met bloed in de urine, koorts en pijn in de flanken (nefritis) of verminderde werking van de nieren, glucose in de urine (glucosurie), koorts, verstoorde balans van bloedmineralen, hoge cholesterolspiegel in het bloed, verlaagd bloedvolume, verhoogde glucosespiegels in het bloed, problemen bij de regulering van het glucosegehalte in het bloed/de urine bij patiënten die suikerziekte hebben (diabetes mellitus), vet in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel is geen speciale opslagtemperatuur nodig. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Haal alleen vlak voor inname de MicardisPlus tablet uit de blisterverpakking.

Af en toe komt de buitenste laag van de blisterverpakking los van de binnenlaag tussen de blisterholtes. U hoeft geen actie te ondernemen indien dit zich voordoet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn telmisartan en hydrochloorthiazide. Eén tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, meglumine, microkristallijne cellulose, povidon K25, ijzeroxide geel (E172), natriumhydroxide, natriumzetmeelglycolaat (type A) en sorbitol (E420).

Hoe ziet MicardisPlus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten zijn geel met witte, langwerpige tabletten met twee lagen, met daarop het bedrijfslogo en de inscriptie 'H9'.

MicardisPlus is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 56 of 98 tabletten of eenheidsblisterverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 tablet.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes verkrijgbaar zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

en

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Griekenland

en

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Duitsland

en

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 / 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 3022800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími/Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.