

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 40 mg/12,5 mg tabletti sisältää 112 mg laktoosimonohydraattia ja 169 mg sorbitolia (E420).

Yksi 80 mg/12,5 mg tabletti sisältää 112 mg laktoosimonohydraattia ja 338 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit

Punainen ja valkoinen pitkulainen 5,2 mm:n kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H4'.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit

Punainen ja valkoinen pitkulainen 6,2 mm:n kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H8'.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä MicardisPlus (40 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia ja 80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

MicardisPlus on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Micardis 40 mg –valmisteella
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Micardis 80 mg –valmisteella

## Munuaisten vajaatoiminta

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan. (ks. kohta 4.4).

## Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä MicardisPlus 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa. MicardisPlus ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

## Läkkäät

Annosta ei tarvitse säätää.

## *Pediatriset potilaat*

MicardisPlus-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

MicardisPlus -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

## *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

MicardisPlus -tabletteja säilytetään suljetussa lämpötilavakautetussa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan lämpötilavakautuksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

MicardisPlus-valmisteiden käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikakin turvallinen verensuonitautilääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Heikentynyt maksan toiminta

MicardisPlus-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi MicardisPlus-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon

muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. MicardisPlus-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

### Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

### Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

MicardisPlus-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). MicardisPlus-valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. MicardisPlus-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seuranta. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

### Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen MicardisPlus-hoidon aloittamista.

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

### Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

## Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella.

## Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

## Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. MicardisPlus-valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

## Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoitavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

### - Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

### - Hyperkalemia

Toisaalta MicardisPlus-valmisteen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu MicardisPlus-valmisteella, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen MicardisPlus-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

### - Hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi

MicardisPlus-valmisteen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

### - Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

#### - Hypomagnesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

#### Sorbitoli ja laktoosimonohydraatti

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ja/tai harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin antagonistien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetautia sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

#### Muuta

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

#### Yleistä

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8).

Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

#### Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

#### Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyyppisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyyppisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttäivistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös

mahdollisista ehkäisyytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin antagonistien yhteydessä (MicardisPlus mukaan lukien). MicardisPlus-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium, salisyylilihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaaniyhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaaniyhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa MicardisPlus-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamia psykoosilääkkeitä (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

##### Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaliksen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

## Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

## Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

## Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

## Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

## Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

## Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisyylihapo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin antagonistien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräässä tutkimuksessa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin  $AUC_{0-24}$  - ja  $C_{max}$  -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

## Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

## Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.



Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin ja sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säättää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuaiserytystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
--

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja MicardisPlus-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

### Imetys

MicardisPlus-valmisteiden käytöstä imetyksen aikana, MicardisPlus-valmisteiden käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. MicardisPlus-valmisteiden käyttö imetyksena ei ole suositeltavaa. Jos MicardisPlus-valmistetta käytetään imetyksena, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

MicardisPlus-valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä MicardisPlus-valmistetta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus MicardisPlus-valmisteella oli samaa luokkaa kuin käytettäessä telmisartaania yksin. Satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa oli mukana 1471 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiota (835) tai pelkästään telmisartaania (636). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

## Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ( $p \leq 0,05$ ) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä MicardisPlus-hoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Infektiot

Harvinainen: Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus

### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: SLE:n (systeeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen<sup>1</sup>

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hypokalemia  
Harvinainen: Hyperurikemia, hyponatremia

### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: Ahdistuneisuus  
Harvinainen: Depressio

### Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus  
Melko harvinainen: Synkopee, tuntoharha  
Harvinainen: Unettomuus, unihäiriö

### Silmät

Harvinainen: Näköhäiriö, näön hämärtyminen

### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Huimaus

### Sydän

Melko harvinainen: Takykardia, rytmihäiriöt

### Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Dyspnea  
Harvinainen: Hengitysvaikeus (keuhkotulehdus ja keuhkoedeema mukaan lukien)

### Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat  
Harvinainen: Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti

Maksa ja sappi Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö <sup>2</sup>
Iho ja ihonalainen kudosis Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liikahikoilu, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudosis Melko harvinainen: Harvinainen:	Selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu Nivelkipu, lihaskouristukset, kipu raajassa
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinainen:	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Melko harvinainen: Harvinainen:	Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus, kipu
Tutkimukset Melko harvinainen: Harvinainen:	Veren virtsahappopitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

#### *Lisätietoa yksittäisistä komponenteista*

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia MicardisPlus-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

#### Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

#### Infektiot

Melko harvinainen:	Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien
Harvinainen	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis <sup>3</sup>

#### Veri ja imukudosis

Melko harvinainen:	Anemia
Harvinainen:	Eosinofilia, trombosytopenia

#### Immuunijärjestelmä

Harvinainen:	Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot
--------------	-------------------------------------

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen:	Hyperkalemia
Harvinainen:	Hypoglykemia (diabeetikot)

Sydän	Melko harvinainen:	Bradykardia
Hermosto	Harvinainen:	Uneliaisuus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen:	Yskä
	Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>3</sup>
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen:	Vatsavaivat
Iho ja ihonalainen kudosis	Harvinainen:	Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen:	Nivelrikko, jännekipu
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen:	Voimattomuus
Tutkimukset	Harvinainen:	Hemoglobiinin lasku
3: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”		
<u>Hydroklooritiatsidi:</u>		
Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyytitasapainon häiriöön (ks. kohta 4.4).		
Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon:		
Infektiot	Tuntematon:	Sylkirauhastulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)	Tuntematon:	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Harvinainen:	Trombosytopenia (johon joskus liittyy purppura)
	Tuntematon:	Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Tuntematon:	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
Umpieritys	Tuntematon:	Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön

## Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen:	Hypomagneemia
Harvinainen:	Hyperkalsemia
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Tuntematon:	Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyyttihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia

## Psyykkiset häiriöt

Tuntematon:	Rauhattomuus
-------------	--------------

## Hermosto

Harvinainen:	Päänsärky
Tuntematon:	Epävarma olo (lightheadedness)

## Silmät

Tuntematon:	Näkökentän keltaisuus, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
-------------	--

## Verisuonisto

Tuntematon:	Nekrotisoiva verisuonitulehdus
-------------	--------------------------------

## Ruoansulatuselimistö

Yleinen:	Pahoinvointi
Tuntematon:	Haimatulehdus, vatsavaiva

## Maksa ja sappi

Tuntematon:	Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus
-------------	---

## Iho ja ihonalainen kudus

Tuntematon:	Lupus -tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysreaktiot, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
-------------	--

## Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon:	Heikkous
-------------	----------

## Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon:	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria
-------------	--

## Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon:	Kuume
-------------	-------

## Tutkimukset

Tuntematon:	Triglyseridiarvojen nousu
-------------	---------------------------

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

### Sepsis

PRoFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

### Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

### Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhdeltu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA07.

MicardisPlus on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. MicardisPlus-tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

### Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin I (tyyppi AT<sub>1</sub>)- antagonistiksi. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT<sub>1</sub>-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT<sub>2</sub>- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6-12 tuntia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4 - 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainetilailalla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai



vanhempia, ja joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8542), ramipriili 10 mg (n=8576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n=8502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93 – 1,10, p-arvo (non-inferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90 – 1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0.0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE:n estäjille intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n=2954) tai lumelääkettä (n=2972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p=0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödystä etukäteen määriteltyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p=0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödystä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PRoFESS-tutkimuksessa "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00 – 2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14 – 3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyy telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\ 000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset MicardisPlus-valmisteen käytöstä hypertension hoitoon kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

### Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan ½ - 1½ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: MicardisPlus-valmisteen oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1 - 3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

### Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68 prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyliglukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin <sup>14</sup>C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 – isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu ihmisessä.

### Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan.

Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250 - 300 ml/min.

Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10 - 15 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20-160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa ( $C_{max}$  ja AUC).

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

### Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

### Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2 - 3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkittävästi lisääntynyttä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen. Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiseryty ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30 – 60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu.

Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

#### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeutisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeutiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptoriantagonistien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

Selvää näyttöä teratogeenisestä vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisestä vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisillä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Meglumiini  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni (K25)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Natriumhydroksidi  
Natriumitärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)  
Sorbitoli (E420)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini läpipainolevyt (PA/Al/PVC/Al tai PA/PA/Al/PVC/Al). Yksi läpipainolevy sisältää 7 tai 10 tablettia.

Pakkauskoot:

- 14, 28, 56, 84 tai 98 tablettia läpipainolevyissä tai
- 28 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia perforoidussa yksittäisläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

MicardisPlus -tabletteja säilytetään suljetussa läpipainolevyssä tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua. Toisinaan on havaittu läpipainopakkauksen ulomman kerroksen irtoavan sisemmästä kerroksesta läpipainotaskujen välissä. Mitään toimenpiteitä ei tarvita, jos tällaista havaitaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2007

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 99 mg laktoosimonohydraattia ja 338 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen ja valkoinen pitkulainen 6,2 mm:n kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H9'.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä MicardisPlus (80 mg telmisartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä MicardisPlus 80 mg/12,5 –valmistetta (80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai aikuisille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

MicardisPlus on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa MicardisPlus 80/12,5 mg –valmisteella tai potilaille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen

MicardisPlus –valmistetta on myös saatavana 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg vahvuisina.

Munuaisten vajaatoiminta

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan. (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä MicardisPlus 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa. MicardisPlus ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan

vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

**Läkkäät**

Annosta ei tarvitse säätää.

*Pediatriset potilaat*

MicardisPlus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

MicardisPlus -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

MicardisPlus -tabletteja säilytetään suljetussa läpipainolevyssä tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

MicardisPlus-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt maksan toiminta

MicardisPlus-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi MicardisPlus-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. MicardisPlus-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.



## Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

## Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

MicardisPlus-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). MicardisPlus-valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. MicardisPlus-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seuranta. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

## Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen MicardisPlus-hoidon aloittamista.

## Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

## Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

## Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella.

## Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

## Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. MicardisPlus-valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

## Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

### - Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

### - Hyperkalemia

Toisaalta MicardisPlus-valmisteen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT<sub>1</sub>) -reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu MicardisPlus-valmisteella, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen MicardisPlus-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

### - Hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi

MicardisPlus-valmisteen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

### - Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

### - Hypomagnesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

## Sorbitoli ja laktoosimonohydraatti

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ja/tai harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin antagonistien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetautia sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

## Muuta

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

## Yleistä

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkysoireita, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

## Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunteista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

## Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyyppisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyyppisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin antagonistien yhteydessä (MicardisPlus mukaan lukien). MicardisPlus-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaaniyhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaaniyhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa MicardisPlus-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä. ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)

- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamia psykoosilääkkeitä (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

### Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaliksen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

### Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

### Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

### Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

### Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

### Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisyylihapo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 –estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin antagonistien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin  $AUC_{0-24}$  - ja  $C_{max}$  -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

### Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

### Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli) Virtsahapon erityistä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säätämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin ja sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden ilmaantuvuutta.

## Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

## Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

## Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

## Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja MicardisPlus-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

### Imetys

MicardisPlus-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. MicardisPlus-valmisteen käyttö imetyksaikana ei ole suositeltavaa. Jos MicardisPlus-valmistetta käytetään imetyksaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

MicardisPlus-valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä MicardisPlus-valmistetta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili MicardisPlus 80 mg/25 mg -valmisteella oli samaa luokkaa kuin MicardisPlus 80 mg/12,5 mg -valmisteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ( $p \leq 0,05$ ) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä MicardisPlus-hoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Infektiot

Harvinainen: Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus

#### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: SLE:n (systeeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen<sup>1</sup>

#### Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Melko harvinainen: Hypokalemia  
Harvinainen: Hyperurikemia, hyponatremia

#### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: Ahdistuneisuus  
Harvinainen: Depressio

#### Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus  
Melko harvinainen: Synkopee, tuntoharha  
Harvinainen: Unettomuus, unihäiriö

#### Silmät

Harvinainen: Näköhäiriö, näön hämärtyminen

#### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Huimaus

#### Sydän

Melko harvinainen: Takykardia, rytmihäiriöt

#### Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Dyspnea  
Harvinainen: Hengitysvaikeus (keuhkotulehdus ja keuhkoedeema mukaan lukien)

#### Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat  
Harvinainen: Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti

#### Maksa ja sappi

Harvinainen: Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö<sup>2</sup>

#### Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen: Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liikkahikoilu, urtikaria

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: Selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu  
Harvinainen: Nivelkipu, lihaskouristukset, kipu raajassa

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: Erektiohäiriö



## Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen:	Rintakipu
Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus, kipu

## Tutkimukset

Melko harvinainen:	Veren virtsahappopitoisuuden nousu
Harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

## *Lisätietoa yksittäisistä komponenteista*

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia MicardisPlus-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

## Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

## Infektiot

Melko harvinainen:	Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien
Harvinainen	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis <sup>3</sup>

## Veri ja imukudos

Melko harvinainen:	Anemia
Harvinainen:	Eosinofilia, trombosytopenia

## Immuunijärjestelmä

Harvinainen:	Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot
--------------	-------------------------------------

## Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen:	Hyperkalemia
Harvinainen:	Hypoglykemia (diabeetikot)

## Sydän

Melko harvinainen:	Bradykardia
--------------------	-------------

## Hermosto

Harvinainen:	Uneliaisuus
--------------	-------------

## Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen:	Yskä
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>3</sup>

## Ruoansulatuselimistö

Harvinainen:	Vatsavaivat
--------------	-------------

Iho ja ihonalainen kudos		
Harvinainen:		Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Harvinainen:		Nivelrikko, jännekipu
Munuaiset ja virtsatiet		
Melko harvinainen:		Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Melko harvinainen:		Voimattomuus
Tutkimukset		
Harvinainen:		Hemoglobiinin lasku
3: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”		
<u>Hydroklooritiatsidi:</u>		
Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyyttitasapainon häiriöön (ks. kohta 4.4).		
Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon		
Infektiot		
Tuntematon:		Sylkirauhastulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)		
Tuntematon:		Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos		
Harvinainen:		Trombosytopenia (johon joskus liittyy purppura)
Tuntematon:		Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä		
Tuntematon:		Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
Umpieritys		
Tuntematon:		Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Yleinen:		Hypomagnesemia
Harvinainen:		Hyperkalsemia
Hyvin harvinainen:		Hypokloreeminen alkaloosi
Tuntematon:		Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyyttihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia
Psyykkiset häiriöt		
Tuntematon:		Rauhattomuus
Hermosto		
Harvinainen:		Päänsärky
Tuntematon:		Epävarma olo (lightheadedness)

Silmät	Tuntematon:	Näkökentän keltaisuus, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Verisuonisto	Tuntematon:	Nekrotisoiva verisuonitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: Tuntematon:	Pahoinvointi Haimatulehdus, vatsavaiva
Maksa ja sappi	Tuntematon:	Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon:	Lupus -tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysoireyhtymä, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon:	Heikkous
Munuaiset ja virtsatie	Tuntematon:	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon:	Kuume
Tutkimukset	Tuntematon:	Triglyseridiarvojen nousu

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

##### Sepsis

PROFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

##### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

##### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

[liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

### Oireet:

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

### Hoito:

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi.

Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II – reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA07.

### Vaikutusmekanismi

MicardisPlus on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. MicardisPlus-tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeutisella annosalueella.

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT<sub>1</sub>)- antagonistiksi. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT<sub>1</sub>-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT<sub>2</sub>- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektroklyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6-12 tuntia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4 - 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin). Kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokko tutkimuksessa (n= 687 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) potilailla, jotka eivät saaneet vastetta 80 mg/12,5 mg yhdistelmästä, osoitettiin 80 mg/25mg yhdistelmähoiton lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta 2,7/1,6 mmHg:lla (SBP/DBP) verrattuna jatkuvaan 80 mg/12,5 mg yhdistelmähoitoon (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta). Jatkotutkimuksessa 80/25 mg yhdistelmällä verenpaine aleni edelleen (johtaen kaiken kaikkiaan 11,5/9,9 mmHg:n (SBP/DBP) laskuun).

Kahden samanlaisen 8 viikon lumekontrolloidun kliinisen kaksoissokko tutkimuksen vs. valsartaani/hydroklooritiatsidi 160 mg/25 mg yhdistetyssä analyysissä (n=2121 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) osoitettiin merkittävästi suurempi 2,2/1,2 mmHg:n (SBP/DBP) verenpainetta alentava vaikutus (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta) telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80/25 mg kombinaation eduksi.

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, ja joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8542), ramipriili 10 mg (n=8576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n=8502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93 – 1,10, p-arvo (non-inferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90 – 1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE:n estäjille intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n=2954) tai lumelääkettä (n=2972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p=0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödystä etukäteen määritellyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p=0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödystä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PRoFESS-tutkimuksessa "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00 – 2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14 – 3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksisen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset MicardisPlus-valmisteen käytöstä hypertension hoitoon kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan  $\frac{1}{2}$  -  $1\frac{1}{2}$  tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: MicardisPlus-valmisteiden oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1 - 3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuais erityyksen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

#### Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68 prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83 – 1,14 l/kg.

#### Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyli-glukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin <sup>14</sup>C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 – isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu ihmisessä

#### Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan.

Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250 - 300 ml/min.

Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10 - 15 tuntia.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20-160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa ( $C_{max}$  ja AUC).

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

#### Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

#### Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2 - 3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkittävästi lisääntynyttä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen.

Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuais erityyksen ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30 – 60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu.

Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.



### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ylimääräisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 80 mg/25 mg kiinteällä annosyhdistelmävalmisteella. Aiemmissa prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptoriantagonistien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä.

Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisillä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä. Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Meglumiini  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni (K25)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Natriumhydroksidi  
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)  
Sorbitoli (E420)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini läpipainolevyt (PA/Al/PVC/Al tai PA/PA/Al/PVC/Al). Yksi läpipainolevy sisältää 7 tai 10 tablettia.

Pakkauskoot:

- 14, 28, 56 tai 98 tablettia läpipainolevyissä tai
- 28 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia perforoidussa yksittäisläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

MicardisPlus -tabletteja säilytetään suljetussa läpipainolevyssä tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua. Toisinaan on havaittu läpipainopakkauksen ulomman kerroksen irtoavan sisemmästä kerroksesta läpipainotaskujen välissä. Mitään toimenpiteitä ei tarvita, jos tällaista havaitaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/213/017-023

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Kreikka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa joka kolmas vuosi.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kotelo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia (E420).  
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.



<b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b>
--

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7 tabletin läpipainolevy**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

MA  
TI  
KE  
TO  
PE  
LA  
SU

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7 tai 10 tabletin yksittäisläpipainopakkaus tai muu kuin 7 tabletin läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kotelo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia (E420).  
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

<b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b>
--

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**7 tabletin läpipainolevy**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

MA  
TI  
KE  
TO  
PE  
LA  
SU

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**7 tai 10 tabletin yksittäisläpipainopakkaus tai muu kuin 7 tabletin läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kotelo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia (E420).  
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**7 tabletin läpipainolevy**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

MA  
TI  
KE  
TO  
PE  
LA  
SU

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7 tai 10 tabletin yksittäisläpipainopakkaus tai muu kuin 7 tabletin läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletit  
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletit** telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä MicardisPlus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MicardisPlus-tabletteja
3. Miten MicardisPlus-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MicardisPlus-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä MicardisPlus on ja mihin sitä käytetään**

MicardisPlus-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja hydroklooritiatsidia yhdessä tabletissa. Molemmat aineet auttavat hallitsemaan korkeaa verenpainetta.

- Telmisartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä angiotensiini II -reseptorin antagonistit. Angiotensiini II on elimistössä syntyvä aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista ja kohottaa näin verenpainetta. Telmisartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen, mistä seuraa verisuonten laajeneminen ja alhaisempi verenpaine.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeaineryhmään. Nämä lääkkeet lisäävät virtsaneritystä ja alentavat siten verenpainetta.

Korkea verenpaine voi hoitamattomana vaurioittaa useiden elinten verisuonia, mikä saattaa joissakin tapauksissa johtaa sydänkohtaukseen, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaan, aivohalvaukseen tai sokeuteen. Kohonnut verenpaine ei yleensä aiheuta oireita ennen kuin elinvaurioita ilmenee. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalien rajoissa.

**MicardisPlus-valmistetta käytetään** korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä telmisartaanihoidolla.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MicardisPlus-tabletteja**

#### **Älä käytä MicardisPlus-tabletteja**

- jos olet allerginen telmisartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidijohdoksille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (MicardisPlus-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus)
- jos sinulla on jokin vaikea maksan toiminnan häiriö kuten kolestaasi tai sappitiehyeen tukos (sappineste ei tyhjene hyvin maksasta ja sappirakosta) tai jokin muu vaikea maksasairaus

- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos lääkäri on todennut, että veresi kaliumarvot ovat alhaiset tai kalsiumarvot korkeat, eikä niitä ole saatu korjaantumaan hoidon avulla.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin ylläolevista koskee sinua, kerro lääkärillesi tai apteekkiin ennen MicardisPlus-tablettien käyttöä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MicardisPlus-valmistetta, jos sinulla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- Alhainen verenpaine (hypotensio), jota saattaa esiintyä, jos sinulla on nestehukkaa (elimistö on menettänyt liikaa nestettä) tai nesteentorjontalääkityksestä (diureetit), vähäsuolaisesta ruokavaliosta, ripulista, oksentelusta tai hemodialyysihoidosta johtuva suolavajaus
- Munuaissairaus tai munuaissiirre
- Munuaisvaltimon ahtauma (kaventaa toisen tai molempien munuaisten verisuonia)
- Maksasairaus
- Sydänvaivoja
- Diabetes
- Kihti
- Kohonneet aldosteroniarvot (veden ja suolan kertyminen kehoon, yhdessä useiden veren mineraalien epätasapainon kanssa)
- Systeeminen lupus erythematosus (ns. punahukka eli SLE), sairaus, jossa immuunijärjestelmä kääntyy elimistön omia kudoksia vastaan
- Vaikuttava aine hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa epätavallisen reaktion, jonka seurauksena on näöntarkkuuden huonontuminen ja silmäkipu. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin MicardisPlus-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamattomana johtaa pysyvään näön heikkenemiseen.
- Jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät MicardisPlus-valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MicardisPlus-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
  - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
  - aliskireeni
 Lääkäri saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohdassa ”Älä käytä MicardisPlus-tabletteja” olevat tiedot.
- jos käytät digoksiinia.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. MicardisPlus-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Hydroklooritiatsidihoito voi aiheuttaa elimistössäsi elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Tyypillisiä nestetasapainon tai elektrolyyttitasapainon häiriöiden oireita voivat olla esimerkiksi suun kuivuminen, heikotus, tokkuraisuus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai lihaskrampit, pahoinvointi, oksentelu, lihasväsymys tai poikkeavan nopea sydämen syke (yli 100 lyöntiä minuutissa). Jos sinulla esiintyy jotakin näistä, kerro asiasta lääkärillesi.

Kerro myös lääkärille, jos ihosi herkistyminen auringonvalolle lisääntyy ja siihen liittyy ihon palamisoireiden (kuten punoituksen, kutinan, turvotuksen, rakkulamuodostuksen) esiintymistä nopeammin kuin normaalisti.

Kerro lääkärillesi, että käytät MicardisPlus-hoitoa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai nukutusta.

MicardisPlus-tablettien verenpainetta alentava teho saattaa olla mustaihoisilla potilailla tavanomaista huonompi.

## Lapset ja nuoret

MicardisPlus-valmisteen käyttöä lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon ei suositella.

## Muut lääkevalmisteet ja MicardisPlus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa saatat joutua lopettamaan jonkin lääkkeen käytön. Tämä koskee etenkin alla lueteltavia lääkkeitä, jos niitä käytetään yhdessä MicardisPlus-tablettien kanssa:

- Litiumia sisältävät lääkkeet tiettytyyppiseen masennukseen
- Lääkkeet, joita käytettäessä voi esiintyä veren kaliumarvojen alenemista (hypokalemiaa), esimerkiksi muut nesteenpoistolääkkeet eli diureetit, ulostuslääkkeet (esim. risiiniöljy), kortikosteroidit (esim. prednisoni), kortikotropiini (eräs hormoni), amfoterisiini (sienilääke), karbenoksoloni (suun haavaumien hoitoon), bentsyylipenisilliinatrium (G-penisilliini, eräs antibiootti), salisyylihappo ja sen johdokset
- Lääkkeet, jotka saattavat nostaa veren kaliumarvoja kuten, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, ACE:n estäjät, siklosporiini (immuunivastetta heikentävä lääke) ja muut lääkkeet kuten hepariinatrium (verenohennuslääke)
- Lääkkeet, joihin veren kaliumpitoisuuden muutokset vaikuttavat, kuten sydänlääkkeet (esim. digoksiini) tai rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli), psyykenlääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini) ja muut lääkkeet, kuten tietyt antibiootit (esim. sparfloksasiini, pentamidiini) tai tietyt allergisten reaktioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. terfenadiini)
- Diabeteslääkkeet (insuliinit tai suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini)
- Kolestyramiini ja kolestipoli, lääkkeitä, joita käytetään veren korkeiden rasva-arvojen alentamiseen
- Verenpainetta kohottavat lääkkeet, kuten noradrenaliini
- Lihaksia rentouttavat lääkkeet, kuten tubokurariini
- Kalsiumlisät ja/tai D-vitamiinilisät
- Antikolinergiset lääkkeet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten ja Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa), kuten atropiini ja biperideeni
- Amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös tiettyjen virusten aiheuttamien sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn)
- Muut verenpainelääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet (kuten tulehduskipulääkkeet [NSAID]), syöpä-, kihti- tai niveltulehduslääkkeet
- Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista ”Älä käytä MicardisPlus-tabletteja ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- Digoksiini.

MicardisPlus saattaa voimistaa muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tai muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden (esim. baklofeeni ja amifostiini) verenpainetta alentavaa vaikutusta.



Matalaa verenpainetta saattaa lisäksi pahentaa alkoholi, barbituraatit, narkootiset aineet tai masennuslääkkeet. Saat huomata tämän huimauksena ylös noustessa. Kysy lääkäriltäsi, tuleeko jonkin muun lääkityksesi annosta muuttaa MicardisPlus-hoidon aikana.

Tulehduskipulääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni) saattavat heikentää MicardisPlus-tablettien tehoa.

### **MicardisPlus ruuan ja alkoholin kanssa**

MicardisPlus-tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät alkoholia. Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta entisestään ja/tai suurentaa huimauksen tai pyörrytyksen tunteen riskiä.

### **Raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan MicardisPlus-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä MicardisPlus-valmisteen sijaan.

MicardisPlus-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

#### Imetys

Kerro lääkärille jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi määrätä sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Joillakin saattaa esiintyä huimausta ja väsymystä MicardisPlus-hoidon aikana. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa tai väsyttää.

### **MicardisPlus sisältää maitosokeria (laktoosia) ja sorbitolia.**

Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen MicardisPlus-valmisteen käyttämistä.

## **3. Miten MicardisPlus-tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Yritä ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä. Voit ottaa tabletit joko ruokailun yhteydessä tai muulloin. Tabletit otetaan veden tai jonkin muun alkoholittoman nesteen kera. On tärkeää, että jatkat lääkkeen ottamista päivittäin, kunnes lääkärisi määrää toisin.

Jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, tavallinen annos ei saa ylittää 40 mg/12,5 mg:aa vuorokaudessa.

### **Jos otat enemmän MicardisPlus-tabletteja kuin sinun pitäisi**

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, sinulla saattaa ilmetä oireita, kuten alhaista verenpainetta ja nopeaa sydämen sykettä. Hidasta sydämen sykettä, huimausta, oksentelua, munuaisten toiminnan heikentymistä, mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa, on myös raportoitu. Koska valmiste sisältää hydroklooritiatsidia, merkittävää verenpaineen alenemista ja matalia veren kaliumarvoja saattaa myös ilmetä, jotka voivat johtaa pahoinvointiin, uneliaisuuteen ja lihaskramppeihin ja/tai epäsäännölliseen sydämen sykkeeseen, joka liittyy yhtäaikaaisesti käytettäviin

lääkkeisiin, kuten digitalikseen tai tiettyihin rytmihäiriölääkkeisiin. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, apteekkiin, sairaalaan tai Myrkytystietokeskukseen (p.09-471 977 tai vaihde 09-4711).

#### **Jos unohdat ottaa MicardisPlus-tabletin**

Jos unohdat ottaa lääkeannoksesi, älä huolestu. Ota se heti, kun muistat ja jatka sitten normaaliin tapaan. Jos unohdat jonain päivänä ottaa lääkeannoksesi, ota tavallinen annos seuraavana päivänä. **Älä ota** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:**

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis\* (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”), on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema), ihon pintakerroksen rakkulamuodostus ja hilseily (toksinen epidermaalinen nekrolyysi); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), tai yleisyyttä ei tiedetä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyneitä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois MicardisPlus-valmisteelta.

#### **MicardisPlus-valmisteen mahdolliset haittavaikutukset:**

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):  
huimaus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):  
alhaiset veren kaliumarvot, ahdistuneisuus, pyörtyminen, kihelmöivä tunne, pistely (tuntoharha), kiertohuimaus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), sydämen rytmin häiriöt, matala verenpaine, äkillinen verenpaineen lasku seisomaan noustessa, hengenahdistus, ripuli, suun kuivuus, ilmavaivat, selkäkipu, lihaskrampit, lihaskipu, erektiohäiriöt (kykenemättömyys saada tai jatkaa erektiota), rintakipu, veren virtsahappopitoisuuden nousu.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):  
tulehdus keuhkoissa (keuhkoputkitulehdus), punahukan (systeminen lupus erythematosus) aktivoituminen tai paheneminen (sairaus, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan aiheuttaen nivelkipua, ihottumaa ja kuumetta), kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, surullinen mieliala (depressio), nukahtamisvaikeudet (unettomuus), heikentynyt näkö, hengitysvaikeus, vatsakipu, ummetus, mahan turpoaminen (ruuansulatushäiriö), huonovointisuuden tunne (oksentelu), mahan limakalvon tulehdus (mahakatarri), epänormaali maksan toiminta (japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta), ihon punoitus, allergiset reaktiot kuten kutina tai ihottuma, lisääntynyt hikoilu, nokkosrokko, nivelkipu ja kipu raajoissa, lihaskrampit, flunssankaltaiset oireet, kipu, veren matala natriumpitoisuus, veren kreatiinipitoisuuden, maksaentsyymien tai kreatiniinikinaasiarvojen nousu.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla ainesosalla, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia MicardisPlus-valmisteelle, vaikka niitä ei ole havaittu valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

## **Telmisartaani**

Pelkkää telmisartaania käyttävillä potilailla on havaittu myös seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): ylempien hengitysteiden tulehdus (esim. kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, flunssa), virtsatieinfektiot, punasolujen puute (anemia), korkeat veren kaliumarvot, sydämen harvalyöntisyys (bradykardia), munuaisten toimintahäiriö akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, heikkous, yskä.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta): alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia), tiettyjen veren valkosolumäärien nousu (eosinofilia), vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio, lääkeihottuma), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), vatsavaivat, ihottuma (ekseema), nivelrikko, jännetulehdus, hemoglobiiniarvon lasku (veren proteiini), uneliaisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta): Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus)\*\*

\* Löydös saattaa olla sattumaa tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

\*\*Telmisartaanin käytön yhteydessä on raportoitu etenevää keuhkokudoksen arpeutumista. Ei kuitenkaan tiedetä onko telmisartaani sen aiheuttaja.

## **Hydroklooritiatsidi**

Pelkkää hydroklooritiatsidia käyttävillä potilailla on havaittu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä): Huonovointisuus (pahoinvointi), veren alhainen magnesiumpitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta): Verihiutalemäärien pieneneminen, mikä lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä (pienet, verenvuodon aiheuttamat sinipunaaiset merkit ihossa tai muissa kudoksissa), veren kohonnut kalsiumpitoisuus, päänsärky.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta): Veren alentuneen kloridipitoisuuden johdosta kohonnut pH (häiriintynyt happo-emästasapaino).

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): sylkirauhastulehdus, iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä), verisolumäärien pieneneminen (tai jopa puuttuminen) kuten alhaiset veren punasoluarvot ja valkosoluarvot, vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio), ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus, levottomuus, huimauksen tunne, näön hämärtyminen tai keltaisena näkeminen, näöntarkkuuden huononeminen ja silmäkipu (mahdollisia merkkejä nesteeseen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista likitaitoisuudesta tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta), kuolioituva verisuonitulehdus, haimatulehdus, vatsavaivat, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, lupus-tyyppinen oireyhtymä (olotila muistuttaa systeemistä lupus erythematosus nimistä sairautta, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan), ihon häiriöt kuten ihon verisuonitulehdus, lisääntynyt herkkyys auringonvalolle, ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmien alueella tai suussa, ihon kuoriutumisen, kuume (mahdolliset monimuotoisen punavihoittuman merkit), heikkous, munuaistulehdus, munuaisten toimintahäiriö, sokerivirtsaisuus (glukosuria), kuume, elektrolyyttitasapainohäiriö, korkeat veren kolesteroliarvot, alentunut verimäärä, kohonnut veren glukoosipitoisuus, vaikeudet veren/virtsan glukoosipitoisuuden hallinnassa potilailla, joilla on todettu sokeritauti, kohonnut veren rasva-arvot.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. MicardisPlus-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota MicardisPlus-tabletti läpipainolevystä juuri ennen lääkkeen ottoa.

Toisinaan läpipainopakkauksen ulompi kerros irtaana sisemmästä kerroksesta läpipainotaskujen välissä. Mitään toimenpiteitä ei tarvita, jos näin tapahtuu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä MicardisPlus sisältää

Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Muut apuaineet ovat laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, punainen rautaoksidi (E172), natriumhydroksidi, natriumtärkkelysglykolaatti (Tyypä A), sorbitoli (E420).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletti on punainen ja valkoinen pitkulainen kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H4'.

MicardisPlus -tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 84 tai 98 tabletin läpipainopakkauksissa tai yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 28 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

ja

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Kreikka

ja

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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 37 473922

**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 Ellas A.E.

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, Unipessoal, 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 Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletit** telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä MicardisPlus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MicardisPlus-tabletteja
3. Miten MicardisPlus-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MicardisPlus-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä MicardisPlus on ja mihin sitä käytetään**

MicardisPlus-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja hydroklooritiatsidia yhdessä tabletissa. Molemmat aineet auttavat hallitsemaan korkeaa verenpainetta.

- Telmisartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä angiotensiini II -reseptorin antagonistit. Angiotensiini II on elimistössä syntyvä aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista ja kohottaa näin verenpainetta. Telmisartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen, mistä seuraa verisuonten laajeneminen ja alhaisempi verenpaine.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeaineryhmään. Nämä lääkkeet lisäävät virtsaneritystä ja alentavat siten verenpainetta.

Korkea verenpaine voi hoitamattomana vaurioittaa useiden elinten verisuonia, mikä saattaa joissakin tapauksissa johtaa sydänkohtaukseen, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaan, aivohalvaukseen tai sokeuteen. Kohonnut verenpaine ei yleensä aiheuta oireita ennen kuin elinvaurioita ilmenee. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalien rajoissa.

**MicardisPlus-valmistetta käytetään** korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä telmisartaanihoidolla.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MicardisPlus-tabletteja**

##### **Älä käytä MicardisPlus-tabletteja**

- jos olet allerginen telmisartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidijohdoksille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (MicardisPlus-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus)
- jos sinulla on jokin vaikea maksan toiminnan häiriö kuten kolestaasi tai sappitiehyeen tukos (sappineste ei tyhjene hyvin maksasta ja sappirakosta) tai jokin muu vaikea maksasairaus



- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos lääkäri on todennut, että veresi kaliumarvot ovat alhaiset tai kalsiumarvot korkeat, eikä niitä ole saatu korjaantumaan hoidon avulla.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Jos jokin ylläolevista koskee sinua, kerro lääkärillesi tai apteekkiin ennen MicardisPlus-tablettien käyttöä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MicardisPlus-valmistetta, jos sinulla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- Alhainen verenpaine (hypotensio), jota saattaa esiintyä, jos sinulla on nestehukkaa (elimistö on menettänyt liikaa nestettä) tai nesteenpoistolääkityksestä (diureetit), vähäsuolaisesta ruokavaliosta, ripulista, oksentelusta tai hemodialyysihoidosta johtuva suolavajaus
- Munuaissairaus tai munuaissiirre
- Munuaisvaltimon ahtauma (kaventaa toisen tai molempien munuaisten verisuonia)
- Maksasairaus
- Sydänvaivoja
- Diabetes
- Kihti
- Kohonneet aldosteroniarvot (veden ja suolan kertyminen kehoon, yhdessä useiden veren mineraalien epätasapainon kanssa)
- Systeeminen lupus erythematosus (ns. punahukka eli SLE), sairaus, jossa immuunijärjestelmä kääntyy elimistön omia kudoksia vastaan
- Vaikuttava aine hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa epätavallisen reaktion, jonka seurauksena on näöntarkkuuden huonontuminen ja silmäkipu. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin MicardisPlus-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamattomana johtaa pysyvään näön heikkenemiseen.
- Jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät MicardisPlus-valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MicardisPlus-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
  - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
  - aliskireeni
 Lääkäri saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohdassa ”Älä käytä MicardisPlus-tabletteja” olevat tiedot.
- jos käytät digoksiinia.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. MicardisPlus-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Hydroklooritiatsidihoito voi aiheuttaa elimistössäsi elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Tyypillisiä nestetasapainon tai elektrolyyttitasapainon häiriöiden oireita voivat olla esimerkiksi suun kuivuminen, heikotus, tokkuraisuus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai lihaskrampit, pahoinvointi, oksentelu, lihasväsymys tai poikkeavan nopea sydämen syke (yli 100 lyöntiä minuutissa). Jos sinulla esiintyy jotakin näistä, kerro asiasta lääkärillesi.

Kerro myös lääkärille, jos ihosi herkistyminen auringonvalolle lisääntyy ja siihen liittyy ihon palamisoireiden (kuten punoituksen, kutinan, turvotuksen, rakkulamuodostuksen) esiintymistä nopeammin kuin normaalisti.

Kerro lääkärillesi, että käytät MicardisPlus-hoitoa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai nukutusta.

MicardisPlus-tablettien verenpainetta alentava teho saattaa olla mustaihoisilla potilailla tavanomaista huonompi.

## Lapset ja nuoret

MicardisPlus-valmisteen käyttöä lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon ei suositella.

## Muut lääkevalmisteet ja MicardisPlus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa saatat joutua lopettamaan jonkin lääkkeen käytön. Tämä koskee etenkin alla lueteltavia lääkkeitä, jos niitä käytetään yhdessä MicardisPlus-tablettien kanssa:

- Litiumia sisältävät lääkkeet tiettytyyppiseen masennukseen
- Lääkkeet, joita käytettäessä voi esiintyä veren kaliumarvojen alenemista (hypokalemiaa), esimerkiksi muut nesteenpoistolääkkeet eli diureetit, ulostuslääkkeet (esim. risiiniöljy), kortikosteroidit (esim. prednisoni), kortikotropiini (eräs hormoni), amfoterisiini (sienilääke), karbenoksoloni (suun haavaumien hoitoon), bentsyylipenisilliinatrium (G-penisilliini, eräs antibiootti), salisyylihappo ja sen johdokset
- Lääkkeet, jotka saattavat nostaa veren kaliumarvoja kuten, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, ACE:n estäjät, siklosporiini (immuunivastetta heikentävä lääke) ja muut lääkkeet kuten hepariininatrium (verenohennuslääke)
- Lääkkeet, joihin veren kaliumpitoisuuden muutokset vaikuttavat, kuten sydänlääkkeet (esim. digoksiini) tai rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli), psyykenlääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini) ja muut lääkkeet, kuten tietyt antibiootit (esim. sparfloksasiini, pentamidiini) tai tietyt allergisten reaktioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. terfenadiini)
- Diabeteslääkkeet (insuliinit tai suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini)
- Kolestyramiini ja kolestipoli, lääkkeitä, joita käytetään veren korkeiden rasva-arvojen alentamiseen
- Verenpainetta kohottavat lääkkeet, kuten noradrenaliini
- Lihaksia rentouttavat lääkkeet, kuten tubokurariini
- Kalsiumlisät ja/tai D-vitamiinilisät
- Antikolinergiset lääkkeet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten ja Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa), kuten atropiini ja biperideeni
- Amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös tiettyjen virusten aiheuttamien sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn)
- Muut verenpainelääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet (kuten tulehduskipulääkkeet [NSAID]), syöpä-, kihti- tai niveltulehduslääkkeet
- Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista ”Älä käytä MicardisPlus-tabletteja ja ”Varoitukset ja varoimet”)
- Digoksiini.

MicardisPlus saattaa voimistaa muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tai muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden (esim. baklofeeni ja amifostiini) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Matalaa verenpainetta saattaa lisäksi pahentaa alkoholi, barbituraatit, narkoottiset aineet tai

masennuslääkkeet. Saatat huomata tämän huimauksena ylös noustessa. Kysy lääkäriltäsi, tuleeko jonkin muun lääkityksesi annosta muuttaa MicardisPlus-hoidon aikana.

Tulehduskipulääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni) saattavat heikentää MicardisPlus-tablettien tehoa.

### **MicardisPlus ruuan ja alkoholin kanssa**

MicardisPlus-tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät alkoholia. Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta entisestään ja/tai suurentaa huimauksen tai pyörrytyksen tunteen riskiä.

### **Raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan MicardisPlus-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä MicardisPlus-valmisteen sijaan.

MicardisPlus-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

#### Imetys

Kerro lääkärille jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi määrätä sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Joillakin saattaa esiintyä huimausta ja väsymystä MicardisPlus-hoidon aikana. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa tai väsyttää.

### **MicardisPlus sisältää maitosokeria (laktoosia) ja sorbitolia.**

Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen MicardisPlus-valmisteen käyttämistä.

## **3. Miten MicardisPlus-tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Yritä ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä.

Voit ottaa tabletit joko ruokailun yhteydessä tai muulloin. Tabletit otetaan veden tai jonkin muun alkoholittoman nesteen kera. On tärkeää, että jatkat lääkkeen ottamista päivittäin, kunnes lääkärisi määrää toisin.

Jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, tavallinen annos ei saa ylittää 40 mg/12,5 mg:aa vuorokaudessa.

### **Jos otat enemmän MicardisPlus-tabletteja kuin sinun pitäisi**

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, sinulla saattaa ilmetä oireita, kuten alhaista verenpainetta ja nopeaa sydämen sykettä. Hidasta sydämen sykettä, huimausta, oksentelua, munuaisten toiminnan heikentymistä, mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa, on myös raportoitu. Koska valmiste sisältää hydroklooritiatsidia, merkittävää verenpaineen alenemista ja matalia veren kaliumarvoja saattaa myös ilmetä, jotka voivat johtaa pahoinvointiin, uneliaisuuteen ja lihaskramppeihin ja/tai epäsäännölliseen sydämen sykkeeseen, joka liittyy yhtäaikaaisesti käytettäviin lääkkeisiin, kuten digitaaliseen tai tiettyihin rytmihäiriölääkkeisiin. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, apteekkiin, sairaalaan tai Myrkytystietokeskukseen (p.09-471 977 tai vaihde 09-4711).

### **Jos unohtat ottaa MicardisPlus-tabletin**

Jos unohtat ottaa lääkeannoksesi, älä huolestu. Ota se heti, kun muistat ja jatka sitten normaaliin tapaan. Jos unohtat jonain päivänä ottaa lääkeannoksesi, ota tavallinen annos seuraavana päivänä. **Älä ota** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:**

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis\* (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”), on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema), ihon pintakerroksen rakkulamuodostus ja hilseily (toksinen epidermaalinen nekrolyysi); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), tai yleisyyttä ei tiedetä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyneitä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois MicardisPlus-valmisteelta.

### **MicardisPlus-valmisteen mahdolliset haittavaikutukset:**

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):  
huimaus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):  
alhaiset veren kaliumarvot, ahdistuneisuus, pyörtyminen, kihelmöivä tunne, pistely (tuntoharha), kierto- ja huimaus, sydämen tiheilyöntisyys (takykardia), sydämen rytmin häiriöt, matala verenpaine, äkillinen verenpaineen lasku seisomaan noustessa, hengenahdistus, ripuli, suun kuivuus, ilmavaivat, selkäkipu, lihaskrampit, lihaskipu, erektiohäiriöt (kykenemättömyys saada tai jatkaa erektiota), rintakipu, veren virtsahappopitoisuuden nousu.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):  
tulehdus keuhkoissa (keuhkoputkitulehdus), punahukan (systeminen lupus erythematosus) aktivoituminen tai paheneminen (sairaus, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan aiheuttaen nivelkipua, ihottumaa ja kuumetta), kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, surullinen mieliala (depressio), nukahtamisvaikeudet (unettomuus), heikentynyt näkö, hengitysvaikeus, vatsakipu, ummetus, mahan turpoaminen (ruuansulatushäiriö), huonovointisuuden tunne (oksentelu), mahan limakalvon tulehdus (mahakatarri), epänormaali maksan toiminta (japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta), ihon punoitus, allergiset reaktiot kuten kutina tai ihottuma, lisääntynyt hikoilu, nokkosrokko, nivelkipu ja kipu raajoissa, lihaskrampit, flunssankaltaiset oireet, kipu, veren matala natriumpitoisuus, veren kreatiniinipitoisuuden, maksaentsyymien tai kreatiniinikinaasiarvojen nousu.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla ainesosalla, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia MicardisPlus-valmisteelle, vaikka niitä ei ole havaittu valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

### **Telmisartaani**

Pelkkää telmisartaania käyttävillä potilailla on havaittu myös seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): ylempien hengitysteiden tulehdus (esim. kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, flunssa), virtsatieinfektiot, punasolujen puute (anemia), korkeat veren kaliumarvot, sydämen harvalyöntisyys (bradykardia), munuaisten toimintahäiriö akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, heikkous, yskä.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta): alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia), tiettyjen veren valkosolumäärien nousu (eosinofilia), vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio, lääkeihottuma), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), vatsavaivat, ihottuma (ekseema), nivelrikko, jännetulehdus, hemoglobiiniarvon lasku (veren proteiini), uneliaisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta): Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus)\*\*

\* Löydös saattaa olla sattumaa tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

\*\*Telmisartaanin käytön yhteydessä on raportoitu etenevää keuhkokudoksen arpeutumista. Ei kuitenkaan tiedetä onko telmisartaani sen aiheuttaja.

### **Hydroklooritiatsidi**

Pelkkää hydroklooritiatsidia käyttävillä potilailla on havaittu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä): Huonovointisuus (pahoinvointi), veren alhainen magnesiumipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta): Verihiutalemäärien pieneneminen, mikä lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä (pienet, verenvuodon aiheuttamat sinipunaiset merkit ihosta tai muissa kudoksissa), veren kohonnut kalsiumpitoisuus, päänsärky.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta): Veren alentuneen kloridipitoisuuden johdosta kohonnut pH (häiriintynyt happo-emästasapaino).

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): sylkirauhastulehdus, iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), verisolumäärien pieneneminen (tai jopa puuttuminen) kuten alhaiset veren punasolu- ja valkosoluarvot, vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio), ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus, levottomuus, huimauksen tunne, näön hämärtyminen tai keltaisena näkeminen, näöntarkkuuden huononeminen ja silmäkipu (mahdollisia merkkejä nesteeseen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista likitaitoisuudesta tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta), kuolioituva verisuonitulehdus, haimatulehdus, vatsavaivat, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, lupus-tyyppinen oireyhtymä (olotila muistuttaa systeemistä lupus erythematosus nimistä sairautta, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan), ihon häiriöt kuten ihon verisuonitulehdus, lisääntynyt herkkyys auringonvalolle, ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmien alueella tai suussa, ihon kuoriutumisen, kuume (mahdolliset monimuotoisen punavihoittuman merkit), heikkous, munuaistulehdus, munuaisten toimintahäiriö, sokerivirtsaisuus (glukosuria), kuume, elektrolyyttitasapainohäiriö, korkeat veren kolesteroliarvot, alentunut verimäärä, kohonnut veren glukoosipitoisuus, vaikeudet veren/virtsan glukoosipitoisuuden hallinnassa potilailla, joilla on todettu sokeritauti, kohonnut veren rasva-arvot.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. MicardisPlus-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota MicardisPlus-tabletti läpipainolevystä juuri ennen lääkkeen ottoa.

Toisinaan läpipainopakkauksen ulompi kerros irtoaa sisemmästä kerroksesta läpipainotaskujen välissä. Mitään toimenpiteitä ei tarvita, jos näin tapahtuu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä MicardisPlus sisältää

Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Muut apuaineet ovat laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, punainen rautaoksidi (E172), natriumhydroksidi, natriumitärkkelysglykolaatti (Tyyppi A), sorbitoli (E420).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletti on punainen ja valkoinen pitkulainen kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H8'.

MicardisPlus-tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 84 tai 98 tabletin läpipainopakkauksissa tai yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 28 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

ja

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Kreikka

ja

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61

D-59320 Ennigerloh  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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 Ellas A.E.  
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 37 473922

**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, Unipessoal, 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletit** telmisartaani/hydroklooritiatsidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä MicardisPlus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MicardisPlus-tabletteja
3. Miten MicardisPlus-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MicardisPlus-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä MicardisPlus on ja mihin sitä käytetään**

MicardisPlus-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja hydroklooritiatsidia yhdessä tabletissa. Molemmat aineet auttavat hallitsemaan korkeaa verenpainetta.

- Telmisartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä angiotensiini II -reseptorin antagonistit. Angiotensiini II on elimistössä syntyvä aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista ja kohottaa näin verenpainetta. Telmisartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen, mistä seuraa verisuonten laajeneminen ja alhaisempi verenpaine.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeaineryhmään. Nämä lääkkeet lisäävät virtsaneritystä ja alentavat siten verenpainetta.

Korkea verenpaine voi hoitamattomana vaurioittaa useiden elinten verisuonia, mikä saattaa joissakin tapauksissa johtaa sydänkohtaukseen, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaan, aivohalvaukseen tai sokeuteen. Kohonnut verenpaine ei yleensä aiheuta oireita ennen kuin elinvaurioita ilmenee. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalien rajoissa.

**MicardisPlus-valmistetta käytetään** korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan MicardisPlus 80/12,5 mg tableteilla tai potilaille joita on aiemmin hoidettu erillisillä telmisartaani- ja hydroklooritiatsidihoidoilla.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MicardisPlus-tabletteja**

##### **Älä käytä MicardisPlus-tabletteja**

- jos olet allerginen telmisartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidijohdoksille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (MicardisPlus-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus)

- jos sinulla on jokin vaikea maksan toiminnan häiriö kuten kolestaasi tai sappitiehyeen tukos (sappineste ei tyhjene hyvin maksasta ja sappirakosta) tai jokin muu vaikea maksasairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos lääkärisi on todennut, että veresi kaliumarvot ovat alhaiset tai kalsiumarvot korkeat, eikä niitä ole saatu korjaantumaan hoidon avulla.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin ylläolevista koskee sinua, kerro lääkärillesi tai apteekkiin ennen MicardisPlus-tablettien käyttöä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MicardisPlus-valmistetta, jos sinulla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- Alhainen verenpaine (hypotensio), jota saattaa esiintyä, jos sinulla on nestehukkaa (elimistö on menettänyt liikaa nestettä) tai nesteenoistolääkityksestä (diureetit), vähäsuolaisesta ruokavaliosta, ripulista, oksentelusta tai hemodialyysihoidosta johtuva suolavajaus
- Munuaissairaus tai munuaissiirre
- Munuaisvaltimon ahtauma (kaventaa toisen tai molempien munuaisten verisuonia)
- Maksasairaus
- Sydänvaivoja
- Diabetes
- Kihti
- Kohonneet aldosteroniarvot (veden ja suolan kertyminen kehoon, yhdessä useiden veren mineraalien epätasapainon kanssa)
- Systeeminen lupus erythematosus (ns. punahukka eli SLE), sairaus, jossa immuunijärjestelmä kääntyy elimistön omia kudoksia vastaan
- Vaikuttava aine hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa epätavallisen reaktion, jonka seurauksena on näöntarkkuuden huonontuminen ja silmäkipu. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin MicardisPlus-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamattomana johtaa pysyvään näön heikkenemiseen.
- Jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettytyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät MicardisPlus-valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät MicardisPlus-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
  - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
  - aliskireeni
 Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohdassa ”Älä käytä MicardisPlus-tabletteja” olevat tiedot.
- jos käytät digoksiinia.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. MicardisPlus-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Hydroklooritiatsidihoito voi aiheuttaa elimistössäsi elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Tyypillisiä nestetasapainon tai elektrolyyttitasapainon häiriöiden oireita voivat olla esimerkiksi suun kuivuminen, heikotus, tokkuraisuus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai lihaskrampit, pahoinvointi, oksentelu,

lihaskouristus tai poikkeavan nopea sydämen syke (yli 100 lyöntiä minuutissa). Jos sinulla esiintyy jotakin näistä, kerro asiasta lääkärillesi.

Kerro myös lääkärille, jos ihosi herkistyminen auringonvalolle lisääntyy ja siihen liittyy ihon palamisoireiden (kuten punoituksen, kutinan, turvotuksen, rakkulamuodostuksen) esiintymistä nopeammin kuin normaalisti.

Kerro lääkärillesi, että käytät MicardisPlus-hoitoa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai nukutusta.

MicardisPlus-tablettien verenpainetta alentava teho saattaa olla mustaihoisilla potilailla tavanomaista huonompi.

## Lapset ja nuoret

MicardisPlus-valmisteen käyttöä lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon ei suositella.

## Muut lääkevalmisteet ja MicardisPlus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa saatat joutua lopettamaan jonkin lääkkeen käytön. Tämä koskee etenkin alla lueteltavia lääkkeitä, jos niitä käytetään yhdessä MicardisPlus-tablettien kanssa:

- Litiumia sisältävät lääkkeet tiettytyypiseen masennukseen
- Lääkkeet, joita käytettäessä voi esiintyä veren kaliumarvojen alenemista (hypokalemiaa), esimerkiksi muut nesteenpoistolääkkeet eli diureetit, ulostuslääkkeet (esim. risiiniöljy), kortikosteroidit (esim. prednisoni), kortikotropiini (eräs hormoni), amfoterisiini (sienilääke), karbenoksoloni (suun haavaumien hoitoon), bentsyyliipenisilliinatrium (G-penisilliini, eräs antibiootti), salisyylihappo ja sen johdokset
- Lääkkeet, jotka saattavat nostaa veren kaliumarvoja kuten, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, ACE:n estäjät, siklosporiini (immuunivastetta heikentävä lääke) ja muut lääkkeet kuten hepariininatrium (verenohennuslääke)
- Lääkkeet, joihin veren kaliumpitoisuuden muutokset vaikuttavat, kuten sydänlääkkeet (esim. digoksiini) tai rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli), psykenlääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini) ja muut lääkkeet, kuten tietyt antibiootit (esim. sparfloksasiini, pentamidiini) tai tietyt allergisten reaktioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. terfenadiini)
- Diabeteslääkkeet (insuliinit tai suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini)
- Kolestyramiini ja kolestipoli, lääkkeitä, joita käytetään veren korkeiden rasva-arvojen alentamiseen
- Verenpainetta kohottavat lääkkeet, kuten noradrenaliini
- Lihaksia rentouttavat lääkkeet, kuten tubokurariini
- Kalsiumlisät ja/tai D-vitamiinilisät
- Antikolinergiset lääkkeet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten ja Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa), kuten atropiini ja biperideeni
- Amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös tiettyjen virusten aiheuttamien sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn)
- Muut verenpainelääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet (kuten tulehduskipulääkkeet [NSAID]), syöpä-, kihti- tai niveltulehduslääkkeet
- Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista ”Älä käytä MicardisPlus-tabletteja ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- Digoksiini.

MicardisPlus saattaa voimistaa muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden lääkkeiden tai muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden (esim. baklofeeni ja amifostiini) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Matalaa verenpainetta saattaa lisäksi pahentaa alkoholi, barbituraatit, narkoottiset aineet tai masennuslääkkeet. Saat huomata tämän huimauksena ylös noustessa. Kysy lääkäriltäsi, tuleeko jonkin muun lääkityksesi annosta muuttaa MicardisPlus-hoidon aikana.

Tulehduskipulääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni) saattavat heikentää MicardisPlus-tablettien tehoa.

### **MicardisPlus ruuan ja alkoholin kanssa**

MicardisPlus-tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät alkoholia. Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta entisestään ja/tai suurentaa huimauksen tai pyörrytyksen tunteen riskiä.

### **Raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan MicardisPlus-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä MicardisPlus-valmisteen sijaan.

MicardisPlus-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

#### Imetys

Kerro lääkärille jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi määrätä sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Joillakin saattaa esiintyä huimausta ja väsymystä MicardisPlus-hoidon aikana. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa tai väsyttää.

### **MicardisPlus sisältää maitosokeria (laktoosia) ja sorbitolia.**

Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen MicardisPlus-valmisteen käyttämistä.

## **3. Miten MicardisPlus-tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Yritä ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä.

Voit ottaa tabletit joko ruokailun yhteydessä tai muulloin. Tabletit otetaan veden tai jonkin muun alkoholittoman nesteen kera. On tärkeää, että jatkat lääkkeen ottamista päivittäin, kunnes lääkärisi määrää toisin.

Jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, tavallinen annos ei saa ylittää 40 mg/12,5 mg:aa vuorokaudessa.

### **Jos otat enemmän MicardisPlus-tabletteja kuin sinun pitäisi**

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, sinulla saattaa ilmetä oireita, kuten alhaista verenpainetta ja nopeaa sydämen sykettä. Hidasta sydämen sykettä, huimausta, oksentelua, munuaisten toiminnan heikentymistä, mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa, on myös raportoitu. Koska valmiste sisältää hydroklooritiatsidia, merkittävää verenpaineen alenemista ja matalia veren kaliumarvoja saattaa myös ilmetä, jotka voivat johtaa pahoinvointiin, uneliaisuuteen ja

lihaskrampeihin ja/tai epäsäännölliseen sydämen sykkeeseen, joka liittyy yhtäaikaaisesti käytettäviin lääkkeisiin, kuten digitalikseen tai tiettyihin rytmihäiriölääkkeisiin. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, apteekkiin, sairaalaan tai Myrkytystietokeskukseen (p.09-471 977 tai vaihde 09-4711).

#### **Jos unohdat ottaa MicardisPlus-tabletin**

Jos unohdat ottaa lääkeannoksesi, älä huolestu. Ota se heti, kun muistat ja jatka sitten normaaliin tapaan. Jos unohdat jonain päivänä ottaa lääkeannoksesi, ota tavallinen annos seuraavana päivänä. **Älä ota** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:**

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis\* (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”), on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema), ihon pintakerroksen rakkulamuodostus ja hilseily (toksinen epidermaalinen nekrolyysi); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), tai yleisyyttä ei tiedetä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyneitä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois MicardisPlus-valmisteelta.

#### **MicardisPlus-valmisteen mahdolliset haittavaikutukset:**

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):  
huimaus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):  
alhaiset veren kaliumarvot, ahdistuneisuus, pyörtyminen, kihelmöivä tunne, pistely (tuntoharha), kierto huimaus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), sydämen rytmin häiriöt, matala verenpaine, äkillinen verenpaineen lasku seisomaan noustessa, hengenahdistus, ripuli, suun kuivuus, ilmavaivat, selkäkipu, lihaskramppi, lihaskipu, erektiohäiriöt (kykenemättömyys saada tai jatkaa erektiota), rintakipu, veren virtsahappopitoisuuden nousu.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):  
tulehdus keuhkoissa (keuhkoputkitulehdus), punahukan (systeminen lupus erythematosus) aktivoituminen tai paheneminen (sairaus, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan aiheuttaen nivelkipua, ihottumaa ja kuumetta), kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, surullinen mieliala (depressio), nukahtamisvaikeudet (unettomuus), heikentynyt näkö, hengitysvaikeus, vatsakipu, ummetus, mahan turpoaminen (ruuansulatushäiriö), huonovointisuuden tunne (oksentelu), mahan limakalvon tulehdus (mahakatarri), epänormaali maksan toiminta (japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta), ihon punoitus, allergiset reaktiot kuten kutina tai ihottuma, lisääntynyt hikoilu, nokkosrokko, nivelkipu ja kipu raajoissa, lihaskramppit, flunssankaltaiset oireet, kipu, veren matala natriumpitoisuus, veren kreatiniinipitoisuuden, maksaentsyymien tai kreatiniinikinaasiarvojen nousu.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla ainesosalla, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia MicardisPlus-valmisteelle, vaikka niitä ei ole havaittu valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

### **Telmisartaani**

Pelkkää telmisartaania käyttävillä potilailla on havaittu myös seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): ylempien hengitysteiden tulehdus (esim. kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, flunssa), virtsatieinfektiot, punasolujen puute (anemia), korkeat veren kaliumarvot, sydämen harvalyöntisyys (bradykardia), munuaisten toimintahäiriö akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, heikkous, yskä.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta): alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia), tiettyjen veren valkosolumäärien nousu (eosinofilia), vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio, lääkehottuma), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), vatsavaivat, ihottuma (ekseema), nivelrikko, jännetulehdus, hemoglobiiniarvon lasku (veren proteiini), uneliaisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta): Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus)\*\*

\* Löydös saattaa olla sattumaa tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

\*\*Telmisartaanin käytön yhteydessä on raportoitu etenevää keuhkokudoksen arpeutumista. Ei kuitenkaan tiedetä onko telmisartaani sen aiheuttaja.

### **Hydroklooritiatsidi**

Pelkkää hydroklooritiatsidia käyttävillä potilailla on havaittu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Huonovointisuus (pahoinvointi), veren alhainen magnesiumpitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Verihiutalemäärien pieneneminen, mikä lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä (pienet, verenvuodon aiheuttamat sinipunaiset merkit ihossa tai muissa kudoksissa), veren kohonnut kalsiumpitoisuus, päänsärky.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Veren alentuneen kloridipitoisuuden johdosta kohonnut pH (häiriintynyt happo-emästasapaino).

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

sylkirauhastulehdus, iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), verisolumäärien pieneneminen (tai jopa puuttuminen) kuten alhaiset veren punasoluarvot ja valkosoluarvot, vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio), ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus, levottomuus, huimauksen tunne, näön hämärtyminen tai keltaisena näkeminen, näöntarkkuuden huononeminen ja silmäkipu (mahdollisia merkkejä nesteeseen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista likitaitoisuudesta tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta), kuolioituva verisuonitulehdus, haimatulehdus, vatsavaivat, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, lupus-tyyppinen oireyhtymä (olotila muistuttaa systeemistä lupus erythematosus nimistä sairautta, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan), ihon häiriöt kuten ihon verisuonitulehdus, lisääntynyt herkkyys auringonvalolle, ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmien alueella tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume (mahdolliset monimuotoisen punavihoittuman merkit), heikkous, munuaistulehdus, munuaisten toimintahäiriö, sokerivirtsaisuus (glukosuria), kuume, elektrolyyttitasapainohäiriö, korkeat veren kolesteroliarvot, alentunut verimäärä, kohonnut veren glukoosipitoisuus, vaikeudet veren/virtsan glukoosipitoisuuden hallinnassa potilailla, joilla on todettu sokeritauti, kohonneet veren rasva-arvot.

## **Haettavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. MicardisPlus-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota MicardisPlus-tabletti läpipainolevystä juuri ennen lääkkeen ottoa.

Toisinaan läpipainopakkauksen ulompi kerros irtoaa sisemmästä kerroksesta läpipainotaskujen välissä. Mitään toimenpiteitä ei tarvita, jos näin tapahtuu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä MicardisPlus sisältää**

Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut apuaineet ovat laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, keltainen rautaoksidi (E172), natriumhydroksidi, natriumitärkkelysglykolaatti (Tyypä A), sorbitoli (E420).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletti on keltainen ja valkoinen pitkulainen kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H9'.

MicardisPlus-tabletteja on saatavana 14, 28, 56 tai 98 tabletin läpipainopakkauksissa tai yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 28 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

ja

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00



Kreikka

ja

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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 Ellas A.E.  
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 37 473922

**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, Unipessoal, 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.