

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 112 mg laktoze hidrata što odgovara 107 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 169 mg sorbitola (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 112 mg laktoze hidrata što odgovara 107 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjetidite 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Crveno-bijele dvoslojne duguljaste tablete duljine 5,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H4'.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Crveno-bijele dvoslojne duguljaste tablete duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H8'.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

MicardisPlus je kombinacija fiksne doze (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida (HCTZ) i 80 mg telmisartana/12,5 mg HCTZ-a), indicirana kod odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksni doza. Kada je to klinički odgovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira Micardisom 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira Micardisom 80 mg

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prelaziti MicardisPlus 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno. Kombinacija fiksne doze je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksne doze u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete s kombinacijom fiksne doze namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

MicardisPlus se mora čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je HCTZ derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/HCTZs lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa sašućom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije antagonistom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugoantihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistom receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre

Telmisartan/HCTZ ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/HCTZ se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva kombinacijom telmisartan/HCTZ kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje funkcije bubrega i presađen bubreg

Telmisartan/HCTZ ne smije se primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/HCTZ kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/HCTZ je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

Intravaskularna hipovolemija

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene kombinacije telmisartan/HCTZ.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACEinhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEinhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje ostalim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/HCTZ.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili precipitacije manifestnog gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima morase periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT₁) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/HCTZ, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca, te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/HCTZ istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hiponatremija i hipokloremična alkalozna

Ne postoje dokazi da kombinacija telmisartan/HCTZ smanjuje ili sprječava hiponatremiju induciranu diureticima. Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Morase prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

- Hipomagnezemija

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.5).

Etničke razlike

Kao i kod svih drugih antagonista receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkoviti kod snižavanja krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog većeprevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na HCTZ mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući HCTZ.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja promptnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako se intraokularni tlak ne kontrolira. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti HCTZ-u zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršane plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka MicardisPlus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Laktoza

Jedna tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete sadrže 169 mg sorbitola u jednoj tableti.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete sadrže 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bismjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij

Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz antagoniste receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/HCTZ). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/HCTZ se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugikalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbonoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati). Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak HCTZ-ana serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/HCTZ uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja telmisartanom potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II

receptora ili aliskirena povezana s povećanom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebnaprilaagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin

Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s HCTZ-om.

Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija HCTZ-anarušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doza, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga, se ovakombinacijamora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutogopažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati HCTZ-om.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebnaprilaгодba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da HCTZmože povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidencijureakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima, ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz antagoniste receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjenskoantihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz HCTZ tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Studije na životinjama nisu dostatne. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja HCTZ-a, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji, ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumenaplazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja, telmisartan/HCTZ se ne preporučuje, te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/HCTZ primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i HCTZ-ana mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MicardisPlus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja kombinacije telmisartan/HCTZ mogu se povremeno pojaviti omaglica ili omamljenost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz kombinaciju telmisartan/HCTZ usporediva je s onima prijavljenima uz sami telmisartan u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima koja uključuju 1471 bolesnika randomiziranih za dobivanje telmisartana plus HCTZ(835) ili samog telmisartana (636). Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) pri kombinaciji telmisartan plus HCTZ nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/HCTZ.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: Bronhitis, faringitis i sinusitis

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupus eritematozusa¹

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: Hipokalemija
Rijetko: Hiperuricemija, hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Anksioznost
Rijetko: Depresija

Poremećaji živčanog sustava

Često: Omaglica
Manje često: Sinkopa, parestezija
Rijetko: Nesanica, poremećaji spavanja

Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaji vida, zamućeni vid

Poremećaji uha i labirinta

Manje često:	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Manje često:	Tahikardija, aritmije
Krvožilni poremećaji	
Manje često:	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja
Rijetko:	Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često:	Proljev, suha usta, flatulencija
Rijetko:	Bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, povraćanje, gastritis
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko:	Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Rijetko:	Angioedem (također s fatalnim ishodom), eritem, pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često:	Bol u leđima, spazmi mišića, mialgija
Rijetko:	Artralgija, grčevi mišića, bol u udovima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	Erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	Bol u prsištu
Rijetko:	Bolest slična gripi, bol
Pretrage	
Manje često:	Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi
Rijetko:	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

¹ na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

² Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

Dodatne informacije o individualnim komponentama

Nuspojave prethodno prijavljene s jednom od individualnih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave MicardisPlusa, čak iako nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima ovoga lijeka.

Telmisartan:

Nuspojavese se pojavljivale s istom učestalošću kod osoba liječenih placebom i telmisartanom.

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4%) obično je bila usporediva s placebom (43,9%) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Sljedeće nuspojave lijeka navedene u nastavku prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja na bolesnicima liječenim telmisartanom zbog hipertenzije ili na bolesnicima od 50i više godina starosti s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Infekcije i infestacije	
Manje često:	Infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis
Rijetko:	Sepsa uključujući fatalan ishod ³
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Anemija
Rijetko:	Eozinofilija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost, anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Hiperkalemija
Rijetko:	Hipoglikemija (kod dijabetičara)
Srčani poremećaji	
Manje često:	Bradikardija
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko:	Somnolencija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	
Manje često:	Kašalj
Vrlo rijetko:	Intersticijska bolest pluća ³
Poremećaji probavnog sustava	
Rijetko:	Nelagoda u želucu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Rijetko:	Ekcem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko:	Artroza, bol u tetivama
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
Manje često:	Astenija
Pretrage	
Rijetko:	Sniženi hemoglobin

³ Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati hipovolemiju, što može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave nepoznate učestalosti prijavljene uz primjenu samog hidroklorotiazida uključuju:

Infekcije i infestacije	
Nepoznato:	Sijaloadenitis

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato:	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko:	Trombocitopenija (ponekad s purpustom)
Nepoznato:	Aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	Anafilaktičke reakcije, preosjetljivost
Endokrini poremećaji	
Nepoznato:	Neodgovarajuća kontrola dijabetes melitusa
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često:	Hipomagnezija
Rijetko:	Hiperkalcemija
Vrlo rijetko:	Hipokloremijska alkalozija
Nepoznato:	Anoreksija, smanjeni apetit, neravnoteža elektrolita, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija.
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznato:	Nemir
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko:	Glavobolja
Nepoznato:	Ošamućenost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko:	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka	
Nepoznato:	Ksantopsija, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato:	Nekrotizirajući vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Mučnina
Nepoznato:	Pankreatitis, nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato:	Hepatocelularna žutica, kolestatska žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato:	Sindrom nalik na lupus, reakcije fotoosjetljivosti, vaskulitis kože, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato:	Slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato:	Intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	

Nepoznato: Pireksija

Pretrage:
Nepoznato: Povišeni trigliceridi

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre

Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa

U ispitivanju PROfESS, primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebo. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u temporalnoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se HCTZuklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišenerazine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje HCTZ-om je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje

Telmisartan se ne uklanja hemodijalizom. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti trenutna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

MicardisPlus je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima dodatan antihipertenzivni učinak, koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. MicardisPlus jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist podtip 1 receptora angiotenzina II (AT₁). Telmisartan izmješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT₁ receptoru. Telmisartan selektivno veže AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje HCTZ-asmanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz HCTZ, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci

Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja, te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebo, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76– 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”(PRoFESS), provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije

poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom "Kardiovaskularna prevencija".

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje HCTZ-om reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC.

Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MicardisPlus u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena HCTZ-a i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija

Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42% i 58%, po istom redoslijedu. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana, s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet s ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncentracije HCTZ-apostižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije HCZT-a, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (> 99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Pravidni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, ukazujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 68% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ¹⁴C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ¹⁴C označenog telmisartana, većina primijenjene doze (> 97%) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je > 1500 ml/min. Poluvrijemeeliminacije je > 20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih osoba i osoba mlađih od 65 godina.

Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2-3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama HCTZ-au plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega

Renalna ekskrecija ne sudjeluje u klirensu telmisartana. Na osnovi skromnog iskustva kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30-60 ml/min, prosjek oko 50 ml/min), nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom.

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemodijalizom. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije HCTZ-aje smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije HCTZ-ase povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrežimapoluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenjefunkcije jetre

Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim studijama o sigurnosti, izvedenima pri istodobnoj primjeni telmisartana i HCTZ-ana normotenzivnim štakorima i psima, doze koje dovode do izloženosti usporedivoj s onim u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s antagonistima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogeni kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaklomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološkeaktivnosti telmisartana.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su niža tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s HCTZ-ompkazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Međutim, opsežno iskustvo primjene HCTZ-au ljudi nije pokazalo vezu između njegove primjene i povećanja neoplazmi. U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat
škrob, kukuruzni
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
željezov oksid, crveni (E172)
natrijev hidroksid
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
sorbitol (E420).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/Al/PVC/Al ili PA/PA/Al/PVC/Al). Jedan blister sadržava 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja:

- Blister s 14, 28, 56, 84, ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama 28 x 1, 30 x 1 ili 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

MicardisPlus je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera tek neposredno prije primjene.

Povremeno se može primijetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 99 mg laktoze hidrata što odgovara 94 mg bezvodne laktoze.

Jedna tableta sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Žuto-bijele duguljaste tablete duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H9'.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

MicardisPlus je kombinacija fiksne doze (80 mg telmisartana/25 mg hidroklorotiazida (HCTZ)), indicirana kod odraslih osoba čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati s MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana/12,5 mg HCTZ-a) ili odraslih osoba koje su prethodno stabilizirane zasebnim terapijama telmisartana i HCTZ-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksni doza. Kada je to klinički odogovarajuće, može serazmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira s MicardisPlus 80 mg/12,5 mg ili bolesnika koji su prethodno stabilizirani zasebnim terapijama telmisartana i HCTZ-a.

MicardisPlus je također dostupan u jačinama 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prelaziti MicardisPlus 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno. Kombinacija fiksne doze je kontraindicirana kod

bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksne doze u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete kombinacijom fiksne doze namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

MicardisPlus se mora čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih udijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je HCTZ derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/HCTZs lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je ubolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije antagonistom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistom receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, i, prema potrebi, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre

Telmisartan/HCTZ ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarno opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/HCTZ se mora primjenjivati se s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/HCTZ kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalno bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje funkcije bubrega i presađen bubreg

Telmisartan/HCTZ ne smije se primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije

telmisartan/HCTZ kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/HCTZ je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

Intravaskularna hipovolemija

Može doći do pojavesimptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeve ili povraćanje. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene kombinacije telmisartan/HCTZ.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje ostalim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/HCTZ.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili precipitacije manifestnog gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- **Hipokalemija**

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- **Hiperkalemija**

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT₁) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/HCTZ, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca, te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/HCTZ istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- **Hiponatremija i hipokloremična alkalozna**

Ne postoje dokazi da kombinacija telmisartan/HCTZ smanjuje ili sprječava hiponatremiju induciranu diureticima. Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- **Hiperkalcemija**

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Morase prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratiroidne žlijezde.

- **Hipomagnezija**

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezijom (vidjeti dio 4.5).

Etničke razlike

Kao i kod svih drugih antagonista receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkoviti kod snižavanja krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na HCTZ mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući HCTZ.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja promptnih medicinskih ili

kirurških liječenja, ako se intraokularni tlak ne kontrolira. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti HCTZ-u zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršane plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka MicardisPlus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Laktoza

Jedna tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletesadrže 338 sorbitola u jednoj tableti. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij

Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz antagoniste receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/HCTZ). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/HCTZse ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbonoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati). Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak HCTZ-ana serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/HCTZ uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja telmisartanom, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s povećanom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin

Metformin se moraprimjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s HCTZ-om.

Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija HCTZ-anarušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doza, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga, se

ova kombinacijamoraprimjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati HCTZ-om.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfipirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da HCTZmože povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfipirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspodivnost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima, ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ne postoje adekvatni podaci o primjenikombinacije telmisartan/HCTZkod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz antagoniste receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko

antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz HCTZ tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Studije na životinjama nisu dostatne. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja HCTZ-a, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji, ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja, telmisartan/HCTZ se ne preporučuje, te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranju mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/HCTZ primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i HCTZ-ana mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MicardisPlus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja kombinacije telmisartan/HCTZ mogu se povremeno pojaviti omaglica ili omamljenost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Ukupna incidencija i obrazac nuspojava prijavljenih uz MicardisPlus 80 mg/25 mg usporedivi su s MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) pri kombinaciji telmisartan plus HCTZ nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema

organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/HCTZ.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedećupodjelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: Bronhitis, faringitis i sinusitis

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupus eritematozusa¹

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: Hipokalemija

Rijetko: Hiperuricemija, hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Anksioznost

Rijetko: Depresija

Poremećaji živčanog sustava

Često: Omaglica

Manje često: Sinkopa, parestezija

Rijetko: Nesanica, poremećaji spavanja

Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaji vida, zamućeni vid

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: Tahikardija, aritmije

Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Manje često: Dispneja

Rijetko: Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Proljev, suha usta, flatulencija

Rijetko: Bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, povraćanje, gastritis

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre²

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: Angioedem (također s fatalnim ishodom), eritem, pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: Bol u leđima, spazmi mišića, mialgija

Rijetko: Artralgija, grčevi mišića, bol u udovima

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: Eretilna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Bol u prsištu

Rijetko: Bolest slična gripi, bol

Pretrage

Manje često: Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi

Rijetko: Povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

¹ na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

² Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

Dodatne informacije o individualnim komponentama

Nuspojave prethodno prijavljene s jednom od individualnih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave MicardisPlusa, čak iako nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima ovoga lijeka.

Telmisartan:

Nuspojave su se pojavljivale s istom učestalošću kod osoba liječenih placebom i telmisartanom.

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4%) obično je bila usporediva s placebom (43,9%) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Sljedeće nuspojave lijeka navedene u nastavku prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja na bolesnicima liječenim telmisartanom zbog hipertenzije ili na bolesnicima od 50 i više godina starosti s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Infekcije i infestacije	
Manje često:	Infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis
Rijetko:	Sepsa uključujući fatalan ishod ³
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Anemija
Rijetko:	Eozinofilija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost, anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Hiperkalemija
Rijetko:	Hipoglikemija (kod dijabetičara)
Srčani poremećaji	
Manje često:	Bradikardija
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko:	Somnolencija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	
Manje često:	Kašalj
Vrlo rijetko:	Intersticijska bolest pluća ³
Poremećaji probavnog sustava	
Rijetko:	Nelagodau želucu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Rijetko:	Ekcem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko:	Artroza, bol u tetivama
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	Astenija
Pretrage	
Rijetko:	Sniženi hemoglobin

³ Za dodatni opis, molimo, pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati hipovolemiju, što može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave nepoznate učestalosti prijavljene uz primjenu samog hidroklorotiazida uključuju:

Infekcije i infestacije

Nepoznato: Sijaloadenitis

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato: Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: Trombocitopenija (ponekad s purpurom)

Nepoznato: Aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: Anafilaktičke reakcije, preosjetljivost

Endokrini poremećaji

Nepoznato: Neodgovarajuća kontrola dijabetes melitusa

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Hipomagnezija

Rijetko: Hiperkalcemija

Vrlo rijetko: Hipokloremijska alkalozna

Nepoznato: Anoreksija, smanjeni apetit, neravnoteža elektrolita, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija.

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: Nemir

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: Glavobolja

Nepoznato: Ošamućenost

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji oka

Nepoznato: Ksantopsija, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: Nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina

Nepoznato: Pankreatitis, nelagodau želucu

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: Hepatocelularna žutica, kolestatska žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: Sindrom nalik na lupus, reakcije fotoosjetljivosti, vaskulitis kože, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: Slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: Intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: Pireksija

Pretrage

Nepoznato: Povišeni trigliceridi

Opis izabраниh nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre

Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa

U ispitivanju PROFESS, primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u temporalnoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se HCTZuklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišenerazine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje HCTZ-omje povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčem mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje

Telmisartan se ne uklanja hemodijalizom. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe

do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti trenutna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

MicardisPlus je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima dodatan antihipertenzivni učinak, koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. MicardisPlus jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora podtipa 1 angiotenzina II (AT₁). Telmisartan izmješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT₁ receptoru. Telmisartan selektivno veže AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje HCTZ-asmanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz HCTZ, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci

Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja, te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebo kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (učinkovitost ocjenjivana na $n = 687$ bolesnika) kod osoba koje nisu reagirale na kombinaciju 80 mg/12,5 mg, pokazao se inkrementalni učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije 80 mg/25 mg u odnosu na stalno liječenje s kombinacijom 80 mg/12,5 mg, u vrijednosti 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost). U ispitivanju praćenja (*org. follow-up*) s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mmHg (SKT/DKT).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, u trajanju 8 tjedana, u odnosu na valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana na $n = 2121$ bolesnika, pokazao se značajno veći učinak snižavanja krvnog tlaka, u vrijednosti 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg ($n = 8542$), ramipril 10 mg ($n = 8576$), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg ($n = 8502$), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni cilj u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg ($n = 2954$) i skupinu koja je primala placebo ($n = 2972$), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebo, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81–1,05, $p = 0,22$)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta

miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76–1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*” (PROFESS), provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebo, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00–2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14–3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom “Kardiovaskularna prevencija”.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje HCTZ-om reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s

prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MicardisPlus u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena HCTZ-ai telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija

Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42% i 58%, po istom redoslijedu. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana, s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet s ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncentracije HCTZ-a postižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije HCTZ-a, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (> 99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, ukazujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 68% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ¹⁴C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ¹⁴C-označenog telmisartana, većina primijenjene doze (> 97%) eliminira se u fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je > 1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je > 20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih osoba i osoba mlađih od 65 godina.

Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2-3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama HCTZ-au plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega

Renalna ekskrecija ne sudjeluje u klirensu telmisartana. Na osnovi skromnog iskustva kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30-60 ml/min, prosjek oko 50 ml/min), nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemodijalizom. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije HCTZ-aje smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije HCTZ-ase povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspodivnosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu izvedene pretkliničke studije s fiksnom kombinacijom 80 mg/25 mg. Prethodne pretkliničke studije sigurnosti izvedene s istodobnom primjenom telmisartana i HCTZ-ana normotenzivnim štakorima i psima, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedivoj s onima u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s antagonistima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogen i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaklomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su niža tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s HCTZ-om pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Međutim, opsežno iskustvo primjene HCTZ-au ljudi nije pokazalo vezu između njegove primjene i povećanja neoplazmi. U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjetidlo 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat
škrob, kukuruzni
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
željezov oksid, crveni (E172)
natrijev hidroksid
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al ili PA/PA/Al/PVC/Al). Jedan blister sadržava 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja:

- Blister s 14, 28, 56, ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama 28 x 1, 30 x 1, ili 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje druga rukovanja lijekom

MicardisPlus je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera tek neposredno prije primjene.

Povremeno se može primjetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/213/017-023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivostilijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenjePSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenomPlanu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMPtreba dostaviti svake tri godine.

Nadalje, ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Pročitati uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
84 tablete
90x1 tableta
98 tableta
28x1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVILJUDSKIM OKOM

PC {broj} [oznaka lijeka]
SN {broj} [serijalizacijski broj]
NN {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister s jediničnim dozama 7 ili 10 tableta ili svaki blister koji ne sadrži 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Pročitati uputu o lijeku zadodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
84 tablete
90x1 tableta
98 tableta
28x1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVILJUDSKIM OKOM

PC {broj} [oznaka lijeka]
SN {broj} [serijalizacijski broj]
NN {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister s jediničnim dozama sa 7 ili 10 tableta ili svaki blister koji ne sadrži 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIVNOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Pročitati uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
90x1 tableta
98 tableta
28x1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVILJUDSKIM OKOM

PC {broj} [oznaka lijeka]
SN {broj} [serijalizacijski broj]
NN {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister s jediničnim dozama 7 ili 10 tableta ili svaki blister koji ne sadrži 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus
3. Kako uzimati MicardisPlus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MicardisPlus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi

MicardisPlus je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile te je krvni tlak niži.
- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara, ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

MicardisPlus se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus

Nemojte uzimati MicardisPlus

- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (Također je bolje izbjegavati MicardisPlus u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je kolestaza ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega.

- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava liječenjem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati MicardisPlus.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete MicardisPlus ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje”), prehrane s niskim unosom soli, proljeva, povraćanja, ili hemodijalize.
- bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- bolest jetre.
- poteškoće sa srcem.
- šećerna bolest.
- giht.
- povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- sistemski lupus eritematosus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- djelatna tvar, hidroklorotiazid može izazvati neobičnu reakciju koja rezultira smanjenjem vida i boli u očima, koji mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u oku, a do njih može doći unutar nekoliko sati do tjedana primjene MicardisPlusa. Ako se ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja MicardisPlusa.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete MicardisPlus:

- ako uzimate bilo koji od lijekovanavedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati MicardisPlus“.
- ako uzimate digoksin.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka MicardisPlus, odmah potražite liječničku pomoć.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. MicardisPlus se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljna oštećenja bebe ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neuobičajenobrzetočuka srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako imate nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opekline (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili primiti anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate MicardisPlus.

MicardisPlus može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti

Primjena MicardisPlusa kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i MicardisPlus

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu drugih lijekova i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz MicardisPlus:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije.
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi diuretici („tablete za izmokranje”), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je heparin natrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati MicardisPlus“ i „Upozorenja i mjere opreza“).
- Digoksin.

MicardisPlus može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. baklofenak, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak se može pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate MicardisPlus.

Učinak MicardisPlusa se može smanjiti dok uzimate NSAIL-ove (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatnu kiselinu ili ibuprofen).

MicardisPlus s hranom i alkoholom

MicardisPlus možete uzimati s hranom ili bez nje.

Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene MicardisPlusa prije nego budete trudni ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto MicardisPlusa. MicardisPlus se ne preporučuje u trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljno oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. MicardisPlus se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu osjećati omaglicu ili umor tijekom primjene MicardisPlusa. Ako osjećate omaglicu ili umor, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

MicardisPlus sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

MicardisPlus sadrži mliječni šećer (laktoza)

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

MicardisPlus sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 169 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati MicardisPlus

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati MicardisPlus sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate MicardisPlus svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno.

Ako uzmete više MicardisPlusa nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti MicardisPlus

Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. **Nemojte uzeti** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se trenutno javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”) je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili su nepoznate učestalosti (toksična epidermalna nekroliza), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse je zapažena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za MicardisPlus.

Moguće nuspojave MicardisPlusa:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suha usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Upala pluća (bronhitis), aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), upaljeno grlo, upala sinusa, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), oštećenje vida, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izgleda za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima, grčevi u mišićima, bolest nalik gripi, bolovi, niske vrijednosti natrija, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz MicardisPlus, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija, osip pri uzimanju lijeka), niske vrijednosti šećera u krvi (kod dijabetičara), pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), artroza, upala tetiva, sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti umanje od 1 na 10 000 osoba):

Progresivnastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Mučnina, niska razina magnezija u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Smanjenje broja krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja ilistvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, glavobolja.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Povišen pH (poremećena acidobazna ravnoteža) zbog niske razine klorida u krvi, akutni respiratorni distress (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato ((učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), smanjenje broja (ili čak nedostatak) stanica u krvi, uključujući niske vrijednosti crvenih i bijelih krvnih stanica, ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), smanjeni ili gubitak apetita, nemir, ošamućenost, zamućeni vid ili žutilo pred očima, smanjenje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis), upala gušterače (pankreatitis), nadražen želudac, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), sindrom sličan lupusu (stanje koje oponaša bolest koja se naziva sistemski lupus eritematosus pri kojem imunološki sustav tijela napada tijelo), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, upala bubrega ili oštećenje bubrežne funkcije, glukoza u urinu (glikozurija), vrućica, poremećena ravnoteža elektrolita, visoke vrijednosti kolesterola u krvi, smanjeni volumen krvi, porast razine glukoze u krvi, poteškoće u kontroliranju razine glukoze u krvi/urinu kod bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, ili masnoća u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MicardisPlus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Izvaditi MicardisPlus tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Povremeno se vanjski sloj blister pakiranja odvoji od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MicardisPlus sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid. Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E 172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako MicardisPlus izgleda i sadržaj pakiranja

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete su crveno-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H4“.

MicardisPlus je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, 84, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama 28 x 1, 30 x 1, ili 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

i

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

i

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

i

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim ΕλλάςΜονοπρόσωπηΑ.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími/Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim ΕλλάςΜονοπρόσωπηΑ.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom(Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidiranau MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskojstranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus
3. Kako uzimati MicardisPlus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MicardisPlus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi

MicardisPlus je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile te je krvni tlak niži.
- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara, ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

MicardisPlus se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus

Nemojte uzimati MicardisPlus

- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Također je bolje izbjegavati MicardisPlus u ranoj trudnoći – pogledajte dio 6. trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je kolestaza ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega.
- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem.

- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati MicardisPlus.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete MicardisPlus ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje“), prehrane s niskim unosom soli, proljeva, povraćanja, ili hemodijalize.
- bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- bolest jetre.
- poteškoće sa srcem.
- šećerna bolest.
- giht.
- povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- sistemski lupus eritematosus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- djelatna tvar, hidroklorotiazid može izazvati neobičnu reakciju koja rezultira smanjenjem vida i boli u očima, koji mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u oku, a do njih može doći unutar nekoliko sati do tjedana primjene MicardisPlusa. Ako se ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja MicardisPlusa.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete MicardisPlus:

- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati MicardisPlus“.
- ako uzimate digoksin.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka MicardisPlus, odmah potražite liječničku pomoć.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. MicardisPlus se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljna oštećenja bebe ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neobičajeno brzo otkucaje srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako imate nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opekline (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili primiti anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate MicardisPlus.

MicardisPlus može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti

Primjena MicardisPlusa kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i MicardisPlus

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozudrugih lijekova i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz MicardisPlus:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije.
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi diuretici („tablete za izmokranje”), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je heparinnatrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACEinhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati MicardisPlus“ i „Upozorenja i mjere opreza“).
- Digoksin.

MicardisPlus može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. baklofenak, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak se može pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate MicardisPlus.

Učinak MicardisPlusa se može smanjiti dok uzimate NSAIL-ove (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen).

MicardisPlus s hranom i alkoholom

MicardisPlus možete uzimati s hranom ili bez nje.

Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene MicardisPlusa prije nego budete trudni ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto MicardisPlusa. MicardisPlus se ne preporučuje u trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljno oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. MicardisPlus se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu osjećati omaglicu ili umor tijekom primjene MicardisPlusa. Ako osjećate omaglicu ili umor, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

MicardisPlus sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

MicardisPlus sadrži mliječni šećer (laktoza)

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

MicardisPlus sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ili primite ovaj lijek.

3. Kako uzimati MicardisPlus

Uvijek uzmete ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati MicardisPlus sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate MicardisPlus svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno.

Ako uzmete više MicardisPlusa nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića, i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti MicardisPlus

Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. *Nemojte uzeti* dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenepojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se trenutno javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”) je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili su nepoznate učestalosti (toksična epidermalna nekroliza), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse je zapažena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za MicardisPlus.

Moguće nuspojave MicardisPlusa:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka(zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnoj koži, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Upala pluća (bronhitis), aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), upaljeno grlo, upala sinusa, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), oštećenje vida, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izgleda za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačanoznojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgijska) i bol u udovima, grčevi u mišićima, bolest nalik gripi, bolovi, niske vrijednosti natrija, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz MicardisPlus, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti

kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija, osip pri uzimanju lijeka), niske vrijednosti šećera u krvi (kod dijabetičara), jaka pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), artroza, upala tetiva, sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

Progresivna nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Mučnina, niska razina magnezija u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Smanjenje broja krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, glavobolja.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Povišen pH (poremećena acidobazna ravnoteža) zbog niske razine klorida u krvi, akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), smanjenje broja (ili čak nedostatak) stanica u krvi, uključujući niske vrijednosti crvenih i bijelih krvnih stanica, ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), smanjeni ili gubitak apetita, nemir, ošamućenost, zamućeni vid ili žutilo pred očima, smanjenje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis), upala gušterače (pankreatitis), nadražaj želudac, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), sindrom sličan lupusu (stanje koje oponaša bolest koja se naziva sistemski lupus eritematosus pri kojem imunološki sustav tijela napada tijelo), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, upala bubrega ili oštećenje bubrežne funkcije, glukoza u urinu (glikozurija), vrućica, poremećena ravnoteža elektrolita, visoke vrijednosti kolesterola u krvi, smanjeni volumen krvi, porast razine glukoze u krvi, poteškoće u kontroliranju razine glukoze u krvi/urinu kod bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, ili masnoća u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MicardisPlus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji izaoznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Izvadite MicardisPlus tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Povremeno se vanjski sloj blister pakiranja odvoji od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MicardisPlus sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid. Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E 172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako MicardisPlus izgleda i sadržaj pakiranja

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete su crveno-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H8“.

MicardisPlus je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, 84, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 x 1, 30 x 1, ili 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

i

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

i

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

i

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim ΕλλάςΜονοπρόσωπηΑ.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Boehringer IngelheimPortugal, 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim ΕλλάςΜονοπρόσωπηΑ.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom(Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus
3. Kako uzimati MicardisPlus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MicardisPlus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi

MicardisPlus je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile te je krvni tlak niži.
- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara, ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

MicardisPlus se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus

Nemojte uzimati MicardisPlus

- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Također je bolje izbjegavati MicardisPlus u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je kolestaza ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega.

- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati MicardisPlus.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete MicardisPlus ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje”), prehrane s niskim unosom soli, proljeva, povraćanja, ili hemodijalize.
- bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- bolest jetre.
- poteškoće sa srcem.
- šećerna bolest.
- giht.
- povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- sistemski lupus eritematosus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- djelatna tvar, hidroklorotiazid može izazvati neobičnu reakciju koja rezultira smanjenjem vida i boli u očima, koji mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u oku, a do njih može doći unutar nekoliko sati do tjedana primjene MicardisPlusa. Ako se ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja MicardisPlusa.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete MicardisPlus:

- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati MicardisPlus“.
- ako uzimate digoksin.
- u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka MicardisPlus, odmah potražite liječničku pomoć.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. MicardisPlus se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljna oštećenja bebe ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neuobičajeno brzeotkucaje srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako imate nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opekline (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili primiti anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate MicardisPlus.

MicardisPlus može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti

Primjena MicardisPlusa kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i MicardisPlus

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam moždamorati promijeniti dozudrugih lijekova i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz MicardisPlus:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi diuretici („tablete za izmokranje”), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je heparinnatrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACE-inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati MicardisPlus“ i „Upozorenja i mjere opreza“).
- Digoksin.

MicardisPlus može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. baklofenak, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak se može pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva što možete primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate MicardisPlus.

Učinak MicardisPlusa se može smanjiti dok uzimate NSAIL-ove (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen).

MicardisPlus s hranom i alkoholom

MicardisPlus možete uzimati s hranom ili bez nje.

Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene MicardisPlusa prije nego budete trudni ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto MicardisPlusa. MicardisPlus se ne preporučuje u trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljno oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. MicardisPlus se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu osjećati omaglicu ili umor tijekom primjene MicardisPlusa. Ako osjećate omaglicu ili umor, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

MicardisPlus sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

MicardisPlus sadrži mliječni šećer (laktoza)

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

MicardisPlus sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ili primite ovaj lijek.

3. Kako uzimati MicardisPlus

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati MicardisPlus sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate MicardisPlus svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno.

Ako uzmete više MicardisPlusa nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića, i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti MicardisPlus

Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. **Nemojte uzeti** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se trenutno javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva "trovanje krvi") je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili su nepoznate učestalosti (toksična epidermalna nekroliza), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse je zapažena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za MicardisPlus.

Moguće nuspojave MicardisPlusa:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnoj koži, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Upala pluća (bronhitis), aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), upaljeno grlo, upala sinusa, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), oštećenje vida, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izgleda za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačanoznojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgijska) i bol u udovima, grčevi u mišićima, bolest nalik gripi, bolovi, niske vrijednosti natrija, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz MicardisPlus, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija,

usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti udo 1 na 1000 osoba)

Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija, osip pri uzimanju lijeka), niske vrijednosti šećera u krvi (kod dijabetičara), jaka pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), artroza, upala tetiva, sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

Progresivna nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Mučnina, niska razina magnezija u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Smanjenje broja krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, glavobolja.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Povišen pH (poremećena acidobazna ravnoteža) zbog niske razine klorida u krvi, akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), smanjenje broja (ili čak nedostatak) stanica u krvi, uključujući niske vrijednosti crvenih i bijelih krvnih stanica, ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), smanjeni ili gubitak apetita, nemir, ošamućenost, zamućeni vid ili žutilo pred očima, smanjenje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutne miopije ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis), upala gušterače (pankreatitis), nadražaj želuca, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), sindrom sličan lupusu (stanje koje oponaša bolest koja se naziva sistemski lupus eritematosus pri kojem imunološki sustav tijela napada tijelo), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, upala bubrega ili oštećenje bubrežne funkcije, glukoza u urinu (glikozurija), vrućica, poremećena ravnoteža elektrolita, visoke vrijednosti kolesterola u krvi, smanjeni volumen krvi, porast razine glukoze u krvi, poteškoće u kontroliranju razine glukoze u krvi/urinu kod bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, ili masnoća u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MicardisPlus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Izvadite MicardisPlus tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Povremeno se vanjski sloj blister pakiranja odvoji od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MicardisPlus sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid. Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E 172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako MicardisPlus izgleda i sadržaj pakiranja

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete su žuto-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H9”.

MicardisPlus je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 x 1, 30 x 1, ili 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

i

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

i

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

i

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 ΕλλάςΜονοπρόσωπηΑ.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími/Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom(Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.