

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 12,5 mg hidrohloriazīda (*hydrochlorothiazidum*).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 12,5 mg hidrohloriazīda (*hydrochlorothiazidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 40 mg/12,5 mg tablete satur 112 mg laktozes monohidrāta un 169 mg sorbitola (E420).

Katra 80 mg/12,5 mg tablete satur 112 mg laktozes monohidrāta un 338 mg sorbitola (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes

Sarkani balta, iegarena divslāņaina 5,2 mm tablete ar iegravētu kompānijas logo un kodu 'H4'.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes

Sarkani balta, iegarena divslāņaina 6,2 mm tablete ar iegravētu kompānijas logo un kodu 'H8'.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeutiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

MicardisPlus fiksēto devu kombināciju (40 mg telmisartāna/12,5 mg hidrohloriazīda un 80 mg telmisartāna/12,5 mg hidrohloriazīda) ordinē pieaugušajiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi regulēt tikai ar telmisartānu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

MicardisPlus ordinē pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi regulēt tikai ar telmisartānu. Pirms pārejas uz fiksēto kombināciju katra no abām aktīvās vielas devām jāpielāgo individuāli. Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksēto devu kombināciju:

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg var ordinēt vienu reizi dienā pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi regulēt ar Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg var ordinēt vienu reizi dienā pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi regulēt ar Micardis 80 mg

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams periodiski kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ordinēt vairāk kā vienu devu MicardisPlus 40 mg/12,5 mg dienā. MicardisPlus ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem. Pacienti ar traucētu aknu funkciju tiazīdi jāordinē ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

*Pediatriskā populācija*

MicardisPlus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

MicardisPlus tabletes jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā, uzdzerot šķidrumu, un tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

*Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

MicardisPlus tabletes, to higroskopisko īpašību dēļ, ir jāuzglabā slēgtā blisteriepakojumā. Tabletes drīkst izņemt no blistera vienīgi pirms pašas lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Paaugstināta jutība pret citiem sulfonamīdu savienojumiem vai to atvasinājumiem (jo hidrolortiazīds pieder pie sulfonamīdu atvasinājumiem)
- Grūtniecības otrais vai trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu)
- Holestāze un obstruktīvas žultsceļu slimības
- Smagi aknu bojājumi
- Smagi nieru bojājumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min)
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija

Pacienti ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) MicardisPlus lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AIIRA lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

MicardisPlus nedrīkst ordinēt pacientiem ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagu aknu mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo telmisartāns galvenokārt izvadās ar žulti. Šiem pacientiem telmisartāna dēļ iespējams pazemināts aknu klīrenss.

Bez tam MicardisPlus uzmanīgi jāordinē pacientiem ar traucētu aknu funkciju vai progresējošu aknu slimību, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komas iestāšanos. Nav klīniskas pieredzes MicardisPlus lietošanā slimniekiem ar aknu bojājumiem.

### Renovaskulārā hipertensija

Ja pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošas nieres artērijas stenozi ordinē zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

### Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

MicardisPlus nedrīkst ordinēt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav datu par MicardisPlus lietošanu pacientiem ar nesen transplantētu nieri. Ir neliela pieredze ordinējot MicardisPlus pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem, tādēļ periodiski jākontrolē kālija, kreatinīna un urīnskābes līmenis serumā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, ordinējot tiazīdus, ir iespējama azotēmija.

### Intravaskulāra hipovolēmija

Pacientiem ar šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos pēc intensīvas terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežojumiem uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ, iespējama simptomātiska hipotensija, it īpaši pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Šie stāvokļi jānovērš pirms MicardisPlus ordinēšanas.

### Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga ACE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

ACE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

### Citi stāvokļi ar aktivizētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kuru asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīgas galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimībām, ieskaitot nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju, un, retos gadījumos, akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Primārais aldosteronisms

Pacientiem ar primāro aldosteronismu parasti nav efektīvi antihipertensīvie līdzekļi, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ MicardisPlus ordinēt nav ieteicams.

## Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citus vazodilatatorus, pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju, jāordinē īpaši piesardzīgi.

## Metabolisms un ietekme uz endokrīno sistēmu

Tiazīdu lietošana var pazemināt glikozes toleranci, turpretim diabēta pacientiem, kuri lieto insulīnu vai antidiabētiskas zāles vienlaicīgi ar telmisartānu, var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem ieteicama glikozes līmeņa kontrole asinīs; insulīna vai antidiabētisko zāļu pielāgošana var būt nepieciešama.

Tiazīdu terapijas laikā slēptais cukura diabēts var kļūt izteikts.

Diurētiskā terapija ar tiazīdu ir bijusi saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos, tomēr MicardisPlus saturošā 12,5 mg hidrohloriazīda deva to praktiski neietekmē. Dažiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tiazīdiem, iespējama hiperurikēmija vai podagras paasināšanās.

## Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Visiem pacientiem diurētisko līdzekļu lietošanas laikā jāveic periodiska seruma elektrolītu kontrole piemērotos laika intervālos.

Tiazīdi, ieskaitot hidrohloriazīdu, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (ieskaitot hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisko alkalozī). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma simptomi ir sausums mutē, slāpes, astēnija, letarģija, miegainība, nemierīgums, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu gurdums, hipotensija, oligūrija, tahikardija, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tādi kā slikta dūša vai vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### - Hipokaliēmija

Lai gan lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus ir iespējama hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar telmisartānu var samazināt diurētisko līdzekļu izraisīto hipokaliēmiju. Hipokaliēmijas risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar pastiprinātu diurēzi anamnēzē, pacientiem ar iespējamu nepietiekamu elektrolītu iekšķīgu lietošanu, un pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### - Hiperkaliēmija

Pretējs efekts: MicardisPlus sastāvdaļa telmisartāns, sakarā ar antagonismu pret angiotenzīna II (AT<sub>1</sub>) receptoriem, var izsaukt hiperkaliēmiju. Lai gan, ordinējot MicardisPlus, klīniski nozīmīgi hiperkaliēmijas gadījumi netika konstatēti, tomēr hiperkaliēmijas attīstīšanās riska faktori ir nieru bojājumi un/vai sirds mazspēja, kā arī cukura diabēts. Ordinējot MicardisPlus kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošām uztura piedevām vai kāliju saturošiem sāls aizvietotājiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### - Hiponatriēmija un hipohlorēmiskā alkaloze

Nav pierādījumu tam, ka MicardisPlus samazinātu vai aizkavētu diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts ir galvenokārt viegls un parasti ārstēšana nav nepieciešama.

### - Hiperkalciēmija

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un neregulāri un nedaudz paaugstināt kalcija līmeni serumā, kas neizraisa ar kalcija metabolismu saistītus zināmus traucējumus. Ievērojama hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Šādos gadījumos tiazīdu lietošana jāpārtrauc un jāveic epitelijķermenīšu funkcijas testi.

### - Hipomagnēmija

Ir pierādīts, ka tiazīdi palielina magnija daudzumu izdalītajā urīnā, kā rezultātā ir iespējama hipomagnēmija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Sorbīts un laktozes monohidrāts

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu un sorbītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību un/vai retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## Etniskās atšķirības

Tāpat kā visi citi angiotenzīna II receptoru antagonisti, telmisartāns, acīmredzami izrāda mazāku asinsspiediena pazeminošu iedarbību melnas ādas krāsas pacientiem, salīdzinot ar pārējām rasēm, iespējams, melnādaino pamatiedzīvotāju zemākas renīna aktivitātes dēļ.

## Citi

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārmērīga asinsspiediena samazināšana ar telmisartānu pacientiem ar išēmisko kardiopātiju un išēmisko kardiovaskulāro slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

## Vispārējie

Pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē vai bez tām, iespējamas paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu, bet ir biežāk novērojamas pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē.

Ir dati, ka lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus, hidrohlortiazīdu ieskaitot, iespējama sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasināšanās vai aktivizēšanās.

Ziņots par fotosensibilizācijas reakciju gadījumiem, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja fotosensibilizācijas reakcijas rodas ārstēšanas laikā, ieteicams pārtraukt ārstēšanu. Ja atkārtota diurētiska līdzekļa lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, ieteicams aizsargāt atklātās ķermeņa daļas no Saules vai mākslīgā UVA starojuma.

## Dzīslenes izvīdums, akūta miopija un slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīds (pieder pie sulfonamīdiem) var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas rada dzīslenes izvīdumu ar redzes lauka defektu, akūtu pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Simptomi ir akūta redzes asuma pasliktināšanās vai sāpes acīs un parasti tie rodas stundu vai nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Neārstēta slēgta kakta glaukoma var radīt neatgriezenisku redzes zudumu. Sākotnējā ārstēšana ir nekavējīga hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Tūlītēja terapeitiska vai ķirurģiska ārstēšana var būt nepieciešama, ja intraokulārais spiediens saglabājas nekontrolējams. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt saistīti ar alerģiju pret sulfonamīdu vai penicilīnu anamnēzē.

## Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

### Litijs

Vienlaicīgi ordinējot litiju ar angiotenzīna konvertējošo enzīmu inhibitoriem ir iespējama atgriezeniska litija koncentrācijas serumā un toksicitātes palielināšanās. Par šādiem gadījumiem reti tiek ziņots ordinējot kopā ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem (tostarp ar MicardisPlus). Vienlaicīga litija un MicardisPlus ordinēšana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr nepieciešams izmantot šādu zāļu kombināciju, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā.

Zāles, kas izraisa kālija izvadīšanu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kāliju izdalošie diurētiskie līdzekļi, laksatīvie līdzekļi, kortikosteroīdi, AKTH, amfotericīns, karbenoksolons, penicilīna G nātrija sāls, salicilskābe un tās atvasinājumi)

Ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar hidrohlortiazīda-telmisartāna kombināciju, jākontrolē kālija līmenis plazmā. Šie medikamenti var potencēt hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija seruma līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas var palielināt kālija līmeni vai izraisīt hiperkalēmiju (piemēram, AKE inhibitori, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošas pārtikas piedevas, kāliju saturoši sāls aizvietotāji, ciklosporīns un citas zāles, kā heparīna nātrija sāls)

Ja šīs zāles ordinē vienlaicīgi ar hidrohlortiazīda-telmisartāna kombināciju, ieteicams kontrolēt kālija līmeni plazmā. Balstoties uz pieredzi, ka citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, vienlaicīga lietošana ar iepriekšminētajām zālēm, iespējams, paaugstina kālija līmeni serumā, tāpēc tā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kuru iedarbību izmaina kālija līmenis serumā

Ordinējot vienlaicīgi MicardisPlus un zāles, kuru iedarbību izmaina kālija līmenis serumā (piemēram, sirds glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), periodiski rekomendē kontrolēt kālija seruma līmeni un EKG. Tas jāveic arī vienlaicīgi lietojot zāles (kas ietver arī dažus antiaritmiskos līdzekļus), kuras ir hipokaliēmijas izraisoši faktori, kas var izsaukt *torsades de pointes* lēkmes un norādītas zemāk uzskaitītajos punktos:

- I a klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds)
- III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons, sotalolols, dofetilīds, ibutilīds)
- daži antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns, levomepromazīns, trifluoperazīns, ciamemazīns, sulpirīds, sultopīds, amisulprīds, tiapīds, pimozīds, haloperidols, droperidols)
- citi: (piemēram, bepridīls, cisaprīds, difemanīls, eritromicīns IV, halofantrīns, mizolastīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, vinkamīns IV).

### Sirds glikozīdi

Tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas aritmijas sākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu)

### Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

### Citi antihipertensīvie līdzekļi

Telmisartāns var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu hipotensīvo efektu.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Pretdiabēta līdzekļi (perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi un insulīns)

Var būt nepieciešama hipoglikēmisko līdzekļu devas korekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Metformīns

Metformīns jāordinē uzmanīgi laktacidozes riska dēļ, ko varētu izsaukt iespējamā hidrohlortiazīda izraisītā funkcionālā nieru mazspēja.

#### Holestiramīns un žultsskābi saistoši sveķi

Anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē samazinās hidrohlortiazīda absorbcija.

#### Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (piemēram, acetilsalicilskābe pretiekaisuma dozēšanas režīmā, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var samazināt tiazīdu diurētisko līdzekļu diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar traucētu nieru darbību) vienlaicīga angiotenzīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzi inhibējošu līdzekļu ordinēšana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, tostarp iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir pārejoša. Tādēļ kombinācijas ordinēšana jāveic piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un jāapsver nieru funkcijas kontrole pirms vienlaicīgas terapijas ordinēšanas un periodiski pēc tam.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja līdz pat 2,5 kārtīgu ramiprila un ramiprilata AUC<sub>0-24</sub> un C<sub>max</sub> paaugstināšanos. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

#### Asinsspiedienu paaugstinošie amīni (piemēram, noradrenālīns)

Presoro amīnu iedarbība var pavājināties.

#### Nedepolarizējoši skeleta muskulatūras relaksanti jeb miorelaksanti (piemēram, tubokurarīns)

Hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošo skeleta muskuļu relaksantu iedarbību.

#### Zāles, ko izmanto podagras ārstēšanai (piemēram, probenecīds, sulfīnpirazons un alopurinols)

Tā kā hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā, var būt nepieciešamība atbilstoši pielāgot urikozūrisko līdzekļu zāļu devas. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaicīgi ordinējot tiazīdus un alopurinolu, var palielināties alopurinola izraisītu paaugstinātas jutības reakciju biežums.

#### Kalcija sāļi

Tiazīdu diurētiskie līdzekļi var palielināt kalcija līmeni serumā, samazinātas ekskrecijas dēļ. Ja jālieto kalciju saturošas pārtikas piedevas vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un kalcija devas atbilstoši jāpielāgo.



## Bēta-blokatori un diazoksīds

Tiazīdi var izmainīt bēta-blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību.

## Antiholīnērgiskās zāles (piemēram, atropīns, biperidēns)

Var paaugstināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās tempu.

## Amantadīns

Tiazīdi paaugstina amantadīna izraisīto blakusefektu risku.

## Citotoksiskie līdzekļi (piemēram, ciklofosfamīds, metotreksāts)

Tiazīdi var samazināt citotoksisko līdzekļu nieru ekskrēciju un potencēt to mielosupresīvo iedarbību.

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvu zāļu, arī telmisartāna hipotensīvo darbību: baklofēns, amifostīns.

Bez tam ortostatisku hipotensiju var paasināt alkohola, barbiturātu, narkotisku līdzekļu vai antidepresantu lietošana.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pietiekamu datu par MicardisPlus lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotenzīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju). (Skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ir ierobežota pieredze par hidrohlortiazīdu lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmā trimestra laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda darbības farmakoloģisko mehānismu, tā lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī var iespaidot fetoplacentāro perfūziju un radīt tādus efektus auglim un jaundzimušajam kā dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Sakarā ar plazmas apjoma samazināšanās un placentāras hipoperfūzijas risku, hidrohloriazīdu nedrīkstētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas gadījumos, bez labvēlīga efekta uz slimības gaitu. Hidrohloriazīdu nevajadzētu lietot grūtniecēm esenciālas hipertensijas ārstēšanā, izņemot atsevišķus gadījumus, kad nevar pielietot citu terapiju.

#### Barošana ar krūti

Sakarā ar informācijas trūkumu par MicardisPlus lietošanu krūts barošanas laikā, MicardisPlus nav rekomendējams krūts barošanas laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošuma profilu, īpaši, ja ar krūts pienu tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

Hidrohloriazīds nonāk mātes pienā nelielā daudzumā. Tiazīdi lielās devās, izraisot intensīvu diurēzi, var kavēt piena veidošanos. MicardisPlus lietošana krūts barošanas periodā nav ieteicama. Ja MicardisPlus tiek lietots krūts barošanas laikā, tad devai jābūt pēc iespējas mazākai.

#### Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos ne telmisartāna, ne hidrohloriazīda efekti uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novēroti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

MicardisPlus var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. MicardisPlus lietošanas laikā dažkārt var rasties reibonis vai miegainība.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma datu apkopojums

Visbiežāk ziņotā blakusparādība ir reibonis. Nopietna asinsvadu tūska var parādīties reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ).

Visumā ziņojumus par MicardisPlus blakusparādībām var salīdzināt ar telmisartāna randomizētu pētījumu ziņojumiem par blakusparādībām, kuros tika iesaistīti nejauši izvēlēti 1471 pacients, no kuriem daļa (835) saņēma telmisartānu plus hidrohloriazīdu, bet daļa (636) telmisartānu vien. Blakusparādību biežumu neietekmēja devas, un netika parādīta sakarība ar pacientu dzimumu, vecumu vai rasi.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Visos klīnisko pētījumu ziņojumos sastopamās blakusparādības un to biežums ( $p \leq 0,05$ ), veicot ārstēšanu ar telmisartānu plus hidrohloriazīdu un salīdzinot ar placebo, norādītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmai. Blakusparādības, kas novērotas katru sastāvdaļu ordinējot atsevišķi, bet nav novērotas klīniskajos pētījumos, var parādīties MicardisPlus terapijas laikā.

Blakusparādības sarindotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas  
Reti

Bronhīts, faringīts, sinusīts

Imūnās sistēmas traucējumi Reti	Sistēmiskās sarkanās vilkēdes <sup>1</sup> paasinājums vai aktivizēšanās
Vielmaiņas un uztures traucējumi Retāk Reti	Hipokaliēmija Hiperurikēmija, hiponatriēmija
Psihiskie traucējumi Retāk Reti	Trauksme Depresija
Nervu sistēmas traucējumi Bieži Retāk Reti	Galvas reibonis Sinkope, parestēzija Bezmiegs, miega traucējumi
Acu bojājumi Reti	Redzes traucējumi, redzes miglošanās
Ausu un labirinta bojājumi Retāk	Reibonis ( <i>vertigo</i> )
Sirds funkcijas traucējumi Retāk	Tahikardija, aritmijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi Retāk	Hipotensija, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības Retāk Reti	Aizdusa Respiratora distresa sindroms (arī pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Retāk Reti	Caureja, sausums mutē, flatulence Sāpes vēderā, aizcietējums, dispepsija, vemšana, gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Reti	Aknu darbības izmaiņas/aknu darbības traucējumi <sup>2</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi Reti	Angioedēma (arī fatāli gadījumi), eritēma, nieze, izsitumi, hiperhidroze, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Retāk Reti	Sāpes mugurā, muskuļu spazmas, mialģija Artralģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Retāk	Erektīlā disfunkcija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk  
Reti

Sāpes krūtīs  
Gripai līdzīga slimība, sāpes

Izmeklējumi

Retāk  
Reti

Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs  
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs,  
paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs,  
paaugstināts aknu enzīmu līmenis

<sup>1</sup> pamatojas uz pēcreģistrācijas pieredzi

<sup>2</sup> sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”

*Papildus informācija par atsevišķām sastāvdaļām*

Iepriekšējie ziņojumi par katras no sastāvdaļas blakusparādībām ir arī potenciālās MicardisPlus blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

### Telmisartāns

Blakusparādību biežums bija vienāds gan ar placebo, gan ar telmisartānu ārstētiem pacientiem.

Kopumā ziņojumi par blakusparādību biežumu lietojot telmisartānu (41,4%) ir salīdzināmi ar placebo (43,9%), kas pierādīts placebo kontrolētajos pētījumos. Zemāk uzskaitīto blakusparādību biežums apvienots no klīnisko pētījumu ziņojumiem par hipertensijas pacientiem, kuri terapijā lietojuši telmisartānu vai pacientiem 50 gadu vecumā vai vecākiem ar paaugstinātu kardiovaskulāra notikuma risku.

Infekcijas un infestācijas

Retāk

Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu

Reti

Sepse (ieskaitot fatālu iznākumu)<sup>3</sup>

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk

Anēmija

Reti

Eozinofīlija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti

Paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk

Hiperkaliēmija

Reti

Hipoglikēmija (diabēta slimniekiem)

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk

Bradikardija

Nervu sistēmas traucējumi

Reti

Miegainība

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk

Klepus

Ļoti reti

Intersticiāla plaušu slimība<sup>3</sup>

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reti

Nepatīkama sajūta kuņģī

Ādas un zemādas audu bojājumi Reti	Ekzēma, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Reti	Artroze, cīpslas sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Retāk	Nieru bojājums (arī akūta nieru mazspēja)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Retāk	Astēnija
Izmeklējumi Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis

<sup>3</sup> sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”

### Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds var izraisīt vai paasināt ar hipovolēmiju saistītus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīda monoterapijas izraisītās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir sekojošas:

Infekcijas un infestācijas Nav zināmi	Sialadenīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Nav zināmi	Nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Reti Nav zināmi	Trombocitopēnija (dažkārt ar purpuru) Aplastiska anēmija, hemolītiskā anēmija, kaulu smadzeņu darbības nomākums, leukopēnija, neitropēnija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi Nav zināmi	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība
Endokrīnās sistēmas traucējumi Nav zināmi	Nekontrolēts cukura diabēts
Vielmaiņas un uztures traucējumi Bieži Reti Ļoti reti Nav zināmi	Hipomagnēmija Hiperkalciēmija Hipohlorēmiskā alkaloze Anoreksija, samazināta ēstgriba, elektrolītu līdzsvara traucējumi, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hipovolēmija
Psihiskie traucējumi Nav zināmi	Nemiers
Nervu sistēmas traucējumi Reti Nav zināmi	Galvassāpes Viegls reibonis

Acu bojājumi Nav zināmi	Ksantopsija, akūta miopija, akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
Asinsvadu sistēmas traucējumi Nav zināmi	Nekrotizējošs vaskulīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Bieži Nav zināmi	Slikta dūša Pankreatīts, diskomforta sajūta kuņģī
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Nav zināmi	Hepatocelulāra dzelte, holestātiska dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi Nav zināmi	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms, fotosensibilizācijas reakcijas, ādas vaskulīts, toksiska epidermāla nekrolīze, daudzformu eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Nav zināmi	Vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Nav zināmi	Intersticiālais nefrīts, nieru bojājums, glikozūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Nav zināmi	Pireksija
Izmeklējumi Nav zināmi	Paaugstināts triglicerīdu līmenis

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi

Visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

#### Sepse

PRoFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Intersticiāla plaušu slimība

Intersticiālas plaušu slimības gadījumi ir novēroti pēcreģistrācijas periodā, saistībā ar īslaicīgu telmisartāna lietošanu. Tomēr cēloniska saistība nav atzīta.

#### Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Par telmisartāna pārdozēšanu cilvēkam ir maz datu. Cik lielu daudzumu hidrohlortiazīda ir iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, nav zināms.

##### Simptomi

Vispamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi bija hipotensija un tahikardija. Ziņots arī par bradikardiju, reiboni, vemšanu, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu deficīta attīstību (hipokaliēmiju un hipohlorēmiju) un hipovolēmiju, ko izraisa pārāk intensīva diurēze. Visbiežāk sastopamās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Ar vienlaicīgu sirds glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu lietošanu saistītas hipokaliēmijas rezultātā ir iespējamās muskulatūras spazmas un/vai sirds aritmijas pastiprināšanās.

##### Terapija

Telmisartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Pacients uzmanīgi jānovēro, jāveic simptomātiska un uzturoša terapija. Pasākumi ir atkarīgi no tā, pirms cik ilga laika zāles ir ieņemtas, kā arī no simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai skalot kuņģi. Pārdozēšanas ārstēšanā var izmantot aktivēto ogli. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, nekavējoties jādod sāls un tilpuma aizvietoņi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotenzīna II antagonisti un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA07

MicardisPlus ir kombinēts angiotenzīna II receptoru antagonista telmisartāna un tiazīdu diurētiskā līdzekļa hidrohlortiazīda preparāts. Šo ingredientu kombinācijai piemīt savstarpēji papildinoša antihipertensīva iedarbība, kas asinsspiedienu pazemina lielākā mērā nekā katrs komponents atsevišķi. MicardisPlus lietošana vienu reizi dienā ir efektīvāka un asinsspiediena pazemināšanu veic vienmērīgāk visā terapeitiskās devas amplitūdā.

##### Darbības mehānisms

Telmisartāns ir perorāli lietojams, efektīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru 1 apakštipa (AT<sub>1</sub>) antagonists. Telmisartāns ar ļoti lielu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas ar AT<sub>1</sub> apakštipa receptoriem, no kuras ir atkarīga zināmā angiotenzīna II iedarbība. Telmisartānam nepiemīt nekāda agonista aktivitāte attiecībā pret AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT<sub>1</sub> receptoriem. Saistība ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, ieskaitot AT<sub>2</sub> un citus mazāk tipiskus AT receptorus. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, ne arī to iespējamās pārmērīgas stimulācijas efekts ar angiotenzīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotenzīna konvertējošo enzīmu (kināzi II), kurš noārda arī bradikinīnu. Tādēļ nav sagaidāms, ka tas varētu potencēt ar bradikinīnu saistītās blakusparādības.

Ordinējot 80 mg telmisartāna veseliem brīvprātīgajiem, gandrīz pilnīgi tiek inhibēts angiotenzīna II izraisītais asinsspiediena paaugstinājums. Inhibējošais efekts saglabājas 24 stundas un ir vērojams līdz pat 48 stundām.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētiskais līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās iedarbības mehānisms nav pilnībā zināms. Tiazīdi iedarbojas uz nieru kanāliņiem, ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu, tieši palielinot nātrija un hlorīdu ekskrēciju aptuveni vienādā daudzumā.

Hidrohlortiazīda diurētiskās iedarbības dēļ samazinās plazmas tilpums, palielinās renīna aktivitāte plazmā, palielinās aldosterona sekrēcija, kas, savukārt, palielina kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un samazina kālija koncentrāciju serumā. Jādomā, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde, ko nodrošina telmisartāna vienlaicīgā lietošana, novērš šī diurētiskā līdzekļa radīto kālija zudumu. Hidrohlortiazīda diurētiskā iedarbība sākas apmēram pēc 2 stundām, maksimumu sasniedzot pēc 4 stundām, un tā iedarbība ilgst apmēram 6-12 stundas.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālais asinsspiedienu pazeminošais efekts tiek sasniegts 4-8 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas un tas saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Antihipertensīvais efekts saglabājas konstants 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas, kas pierādīts ar ambulatoriem asinsspiediena mērījumiem. Tas ir apliecināts, veicot mērījumus maksimālās iedarbības laikā un tieši pirms nākamās devas (ar placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos pēc 40 mg un 80 mg telmisartāna devas ieplakas un maksimuma punkta attiecība vienmēr pārsniedza 80%).

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Telmisartāna antihipertensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (tas ir pierādīts klīniskajos pētījumos, salīdzinot telmisartānu ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lizinoprilu).

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanu ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairākās dienās atgriežas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, bez izteiktas atsienas hipertensijas.

Klīniskajos pētījumos, salīdzinot divus antihipertensīvās terapijas veidus, sausa klepus gadījumi daudz mazāk bija sastopami pacientiem, kuriem ordinēja telmisartānu, nekā pacientiem, kuriem ordinēja angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitorus.

#### Kardiovaskulārā profilakse

ONTARGET klīniskajā pētījumā (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Rampril Global Endpoint Trial*) salīdzināja telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekmi uz kardiovaskulāro galaiznākumu 25 620 pacientiem vecumā no 55 gadiem, kuriem anamnēzē bija koronāro artēriju slimība, insults, TIL, perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts, kā arī bija pierādījumi par mērķorgānu bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā sirds kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), tātad faktiski tā ir kardiovaskulāro komplikāciju riska pacientu grupa.

Pacientus nejaušināti iedalīja vienā no trīs šādām terapijas grupām: telmisartāns 80 mg (n = 8542), ramiprils 10 mg (n = 8576) vai telmisartāna 80 mg un ramiprila 10 mg kombinācija (n = 8502), un pacientu vidējais uzraudzības laiks bija 4,5 gadi.

Telmisartānam un ramiprilam bija līdzīga ietekme, samazinot primāro salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ. Primārā mērķa kritērija sastopamība telmisartāna (16,7 %) un ramiprila (16,5 %) grupā bija līdzīga. Telmisartāna un ramiprila grupas risku attiecība bija 1,01 (97,5 % TI 0,93 – 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019, ja robeža ir 1,13). Visu cēloņu izraisītā mirstība telmisartāna un ramiprila grupā bija attiecīgi 11,6 % un 11,8 %.

Vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā mērķa kritērija – saliktā galarezultāta (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults), kas bija primārais mērķa kritērijs atsauces pētījumā HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila ietekmi salīdzināja ar placebo – telmisartāna un ramiprila iedarbība bija līdzīga [0,99 (97,5 % TI 0,90 – 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004].

TRANSCEND klīniskajā pētījumā pacientus ar AKE-I nepanesību, bet citādi atbilstošus iekļaušanas kritērijiem, kādi tika piemēroti ONTARGET klīniskajā pētījumā, nejaušināti iedalīja telmisartāna 80 mg (n = 2954) vai placebo (n = 2972) grupā, abus šos līdzekļus lietojot papildus standartaprūpei. Vidējais



uzraudzības ilgums bija 4 gadi un 8 mēneši. Primārā saliktā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ) statistiski nozīmīgas sastopamības atšķirības [15,7 % telmisartāna grupā un 17,0 % placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95 % TI 0,81 – 1,05,  $p = 0,22$ )] nekonstatēja. Salīdzinot ar placebo, ieguva pierādījumus par labvēlīgu telmisartāna ietekmi uz iepriekš noteiktu sekundāru salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults [0,87 (95 % TI 0,76 – 1,00,  $p = 0,048$ )]. Pierādījumu par labvēlīgu ietekmi uz kardiovaskulāro mirstību (riska attiecība 1,03, 95 % TI 0,85 – 1,24) nebija.

Pacienti telmisartāna grupā par klepu un angioedēmu ziņoja retāk nekā pacienti ramiprila grupā, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna grupā.

Telmisartāna kombinācija ar ramiprilu nesniedza papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulārā mirstība un visu cēloņu izraisīta mirstība kombinācijas grupā radās biežāk. Bez tam kombinētās terapijas grupā nozīmīgi biežāk radās hiperkaliēmija, nieru mazspēja, hipotensija un ģibonis. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PROFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, kuriem nesen bijis insults, tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70 % pret 0,49 % [RR 1,43 (95 % ticamības intervāls 1,00-2,06)]; fatālas sepse biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0,33 %) pret placebo grupas pacientiem (0,16 %) [RR 2,07 % (95% ticamības intervāls 1,14-3,76)]. Novērotais paaugstinātais sepse gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

Divos lielos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. Sīkāku informāciju skatīt augstāk „Kardiovaskulārā profilakse”.

VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Epidemioloģiskie pētījumi ir pierādījuši, ka ilgstoša ārstēšana ar hidrohloriazīdu samazina kardiovaskulāro saslimšanu un mirstības iespējamību.

Fiksētās telmisartāna/hidrohlortiazīda devas kombinācijas ietekme uz mirstību un kardiovaskulārajām saslimšanām pašlaik nav zināma.

#### Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus MicardisPlus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Vienlaicīga hidrohlortiazīda un telmisartāna ordinēšana veseliem cilvēkiem neietekmēja vienas vai otras substances farmakokinētiskās īpašības.

#### Uzsūkšanās

Telmisartāns: Pēc perorālas ordinēšanas maksimālā telmisartāna koncentrācija tiek sasniegta 0,5–1,5 stundās. Telmisartāna 40 mg un 160 mg devu absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi 42% un 58%. Pārtika nedaudz samazina telmisartāna bioloģisko pieejamību, samazinot laukumu zem vielas koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) par apmēram 6% 40 mg zāļu devai un apmēram 19% 160 mg devai. Trīs stundas pēc telmisartāna ordinēšanas plazmas koncentrācija bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai zāles ordinēja tukšā dūšā vai ar pārtiku. Nelielas AUC samazināšanās dēļ nav sagaidāma terapeitiskās iedarbības samazināšanās. Atkārtoti nozīmējot, nenovēro būtisku telmisartāna uzkrāšanos plazmā.

Hidrohlortiazīds: Pēc perorālas MicardisPlus ordinēšanas maksimālā hidrohlortiazīda koncentrācija tiek sasniegta pēc 1,0–3,0 stundām. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda kumulatīvo nieru ekskrēciju, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60%.

#### Izkliede

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Telmisartāna šķietamais izklijes tilpums ir apmēram 500 litri, kas parāda saistību audos.

Hidrohlortiazīda saistība ar plazmas olbaltumvielām ir 68% un šķietamais izklijes tilpums ir 0,83–1,14 l/kg.

#### Biotransformācija

Telmisartāns tiek metabolizēts konjugācijas ceļā līdz farmakoloģiski neaktīvam acilglikuronīdam. Šis pamatsavienojuma glikuronīds ir vienīgais metabolīts, ko identificēja cilvēkiem. Pēc vienas ar <sup>14</sup>C iezīmēta telmisartāna devas, veicot radioaktivitātes mērījumus plazmā, glikuronīdi ir apmēram 11%. Telmisartāna metabolismā nav iesaistīts citohroma P450 izoenzīms.

Hidrohlortiazīds cilvēka organismā nemetabolizējas.

### Eliminācija

Telmisartāns: Pēc intravenozas vai perorālas ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta telmisartāna ordinēšanas lielākā daļa (>97%) izdalās fēcēs žults ekskrecijas ceļā. Urīnā izdalītais daudzums ir ļoti niecīgs. Kopējais plazmas klīrenss pēc perorālas telmisartāna ordinēšanas ir >1500 ml/min. Terminālais eliminācijas pusperiods ir >20 stundas.

Hidrohlortiazīds gandrīz viss izdalās ar urīnu nemainītā veidā. Apmēram 60% perorālās devas eliminējas 48 stundu laikā. Renālais klīrenss ir apmēram 250-300 ml/min. Hidrohlortiazīda terminālais eliminācijas pusperiods ir 10-15 stundas.

### Linearitāte/nelinearitāte

Telmisartāns: perorāli ordinējot 20-160 mg lielas devas, telmisartāna farmakokinētika nav lineāra proporcionāli lielākas plazmas koncentrācijas kāpuma dēļ ( $C_{\max}$  un AUC) attiecībā pret devas palielināšanos.

Hidrohlortiazīdam ir raksturīga lineāra farmakokinētika.

### Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

### Dzimums

Telmisartāna plazmas koncentrācija ir 2-3 reizes augstāka sievietēm nekā vīriešiem. Tomēr klīniskajos pētījumos pierādīts, ka tam nav būtiskas ietekmes uz asinsspiediena reakciju vai ortostatiskās hipotensijas biežuma palielināšanos sievietēm. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir vērojama arī tendence, ka sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā ir lielāka. Pastāv uzskats, ka šim faktam nav klīniski svarīgas nozīmes.

### Nieru funkcijas traucējumi

Nieru ekskrecija telmisartāna klīrensu neietekmē. Balstoties uz nelielo pieredzi ar pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-60 ml/min, vidēji apmēram 50 ml/min), pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju deva īpaši nav jāpiemēro. Telmisartānu no asinīm nevar izdalīt ar hemodialīzi. Pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju hidrohlortiazīda eliminācijas laiks ir samazināts. Tipiskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu vidēji 90 ml/min hidrohlortiazīda eliminācijas pusperiods palielinājās. Pacientiem bez funkcionējošām nierēm eliminācijas pusperiods ir apmēram 34 stundas.

### Aknu funkcijas traucējumi

Farmakokinētiskie pētījumi ar pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem pierādīja, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība palielinās gandrīz līdz 100%. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nemainās.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Preklīniskos drošuma pētījumos telmisartāna un hidrohlortiazīda vienlaicīgas ievadīšanas rezultātā normotensīvām žurkām un suņiem devās, kas salīdzināmas ar klīniski terapeitiskām devām, netika iegūti papildu dati, kādi iegūti par katru sastāvdaļu atsevišķi. Toksikoloģisko pētījumu rezultātiem humānajā terapijā nav svarīga nozīme.

Preklīniskajos pētījumos iegūtie toksikoloģisko pētījumu rezultāti ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem liecina par samazinātiem sarkano asins šūnu parametriem (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrīts), izmaiņām nieru hemodinamikā (palielināts atlieku slāpeklis asinīs un kreatinīns), palielinātu plazmas renīna aktivitāti, jukstaklomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju un kuņģa gļotādas bojājumiem. Kuņģa bojājumus dzīvniekiem var novērst/uzlabot ar perorālām sāls pārtikas piedevām un tiem dzīvojot grupās. Suņiem tika novērota nieru kanāliņu dilatācija un atrofija. Uzskata, ka šie fakti ir saistīti ar telmisartāna farmakoloģisko aktivitāti.

Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanās un novēlota acu atvēršanās.

Pētījumos *in vitro* netika pierādīta telmisartāna mutagenitāte un būtiska klastogēna aktivitāte, un netika pierādīta kancerogenitāte žurkām un pelēm. Pētījumi ar hidrohlortiazīdu parādīja apšaubāmus genotoksicitātes vai kancerogenitātes efektus atsevišķiem eksperimentāliem modeļiem. Tomēr plašā pieredze izmantojot hidrohlortiazīdu humānajā terapijā nepierādīja saistību starp tā lietošanu un neoplazmu biežuma pieaugumu.

Par iespējamo telmisartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas toksisko ietekmi uz augli skatīt 4.6. apakšpunktā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Kukurūzas ciete  
Meglumīns  
Mikrokristāliskā celuloze  
Povidons (K25)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Nātrija hidroksīds  
Nātrija cietes glikolāts (A tipa)  
Sorbīts (E420)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija (PA/Al/PVH/Al vai PA/PA/Al/PVH/Al) blisteri pa 7 vai 10 tabletēm.

Iepakojuma lielums:

- Blisteri pa 14, 28, 56, 84 vai 98 tabletēm vai
- Blisteri ar perforējumu katrai devai pa 28 x 1, 30 x 1 vai 90 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

MicardisPlus tabletes, to higroskopisko īpašību dēļ, ir jāuzglabā slēgtā blisteriepakojumā. Tabletes jāizņem no blistera vienīgi pirms pašas lietošanas.

Reizēm var novērot, ka blistera ārējā kārtiņa atdalās no iekšējā slāņa. Tādēļ nav jāveic nekādas papildus darbības.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 19. aprīlis  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 23. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 99 mg laktozes monohidrāta un 338 mg sorbitola (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Dzelteni balta, iegarenas 6,2 mm tablete ar iegravētu kompānijas logo un kodu 'H9'.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

MicardisPlus fiksēto devu kombināciju (80 mg telmisartāna/25 mg hidrohlortiazīda) ordinē pieaugušajiem, kuru asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt ar MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartāna/12,5 mg hidrohlortiazīda) vai pieaugušajiem, kuru asinsspiediens iepriekš stabilizēts, lietojot telmisartānu un hidrohlortiazīdu atsevišķi.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

MicardisPlus jālieto pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi regulēt tikai ar telmisartānu. Pirms pārejas uz fiksēto kombināciju, katra no abām aktīvās vielas devām jāpielāgo individuāli. Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksēto devu kombināciju:

- MicardisPlus 80 mg/25 mg var ordinēt vienu reizi dienā pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar MicardisPlus 80 mg/12,5 mg vai pacientiem, kuru asinsspiediens iepriekš stabilizēts, lietojot telmisartānu un hidrohlortiazīdu atsevišķi.

MicardisPlus ir pieejams arī 40 mg/12,5 mg un 80 mg/12,5 mg stiprumā.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams periodiski kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ordinēt vairāk kā vienu devu MicardisPlus 40 mg/12,5 mg dienā. MicardisPlus ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem. Pacientiem ar traucētu aknu funkciju tiazīdi jāordinē ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

### *Pediātriskā populācija*

MicardisPlus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

MicardisPlus tabletes jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā, uzdzerot šķidrumu, un tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

MicardisPlus tabletes, to higroskopisko īpašību dēļ, ir jāuzglabā slēgtā blisteriepakojumā. Tabletes drīkst izņemt no blistera vienīgi pirms pašas lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret citiem sulfonamīdu savienojumiem vai to atvasinājumiem (jo hidrohloriazīds pieder pie sulfonamīdu atvasinājumiem).
- Grūtniecības otrais vai trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktus).
- Holestāze un obstruktīvas žultsceļu slimības.
- Smagi aknu bojājumi.
- Smagi nieru bojājumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) MicardisPlus lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AIIRA lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktus).

### Aknu darbības traucējumi

MicardisPlus nedrīkst ordinēt pacientiem ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagu aknu mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo telmisartāns galvenokārt izvadās ar žulti. Šiem pacientiem telmisartāna dēļ iespējams pazemināts aknu klīrenss.

Bez tam MicardisPlus uzmanīgi jāordinē pacientiem ar traucētu aknu funkciju vai progresējošu aknu slimību, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komas iestāšanos. Nav klīniskas pieredzes MicardisPlus lietošanā slimniekiem ar aknu bojājumiem.

## Renovaskulārā hipertensija

Ja pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošas nieres artērijas stenozi ordinē zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

## Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

MicardisPlus nedrīkst ordinēt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav datu par MicardisPlus lietošanu pacientiem ar nesenu transplantētu nieri. Ir neliela pieredze ordinējot MicardisPlus pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem, tādēļ periodiski jākontrolē kālija, kreatinīna un urīnskābes līmenis serumā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, ordinējot tiazīdus, ir iespējama azotēmija.

## Intravaskulāra hipovolēmija

Pacientiem ar šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos pēc intensīvas terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežojumiem uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ, iespējama simptomātiska hipotensija, it īpaši pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Šie stāvokļi jānovērš pirms MicardisPlus ordinēšanas.

## Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga ACE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

ACE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

## Citi stāvokļi ar aktivizētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kuru asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīgas galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimībām, ieskaitot nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju, un, retos gadījumos, akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Primārais aldosteronisms

Pacientiem ar primāro aldosteronismu parasti nav efektīvi antihipertensīvie līdzekļi, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ MicardisPlus ordinēt nav ieteicams.

## Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citus vazodilatatorus, pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju, jāordinē īpaši piesardzīgi.

## Metabolisms un ietekme uz endokrīno sistēmu

Tiazīdu lietošana var pazemināt glikozes toleranci, turpretim diabēta pacientiem, kuri lieto insulīnu vai antidiabētiskas zāles vienlaicīgi ar telmisartānu, var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem ieteicama glikozes līmeņa kontrole asinīs; insulīna vai antidiabētisko zāļu pielāgošana var būt nepieciešama.



Tiazīdu terapijas laikā slēptais cukura diabēts var kļūt izteikts. Diurētiskā terapija ar tiazīdu ir bijusi saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; tomēr MicardisPlus saturošā 12,5 mg hidrohlortiazīda deva to praktiski neietekmē. Dažiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tiazīdiem, iespējama hiperurikēmija vai podagras paasināšanās.

### Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Visiem pacientiem diurētisko līdzekļu lietošanas laikā jāveic periodiska seruma elektrolītu kontrole piemērotos laika intervālos.

Tiazīdi, ieskaitot hidrohlortiazīdu, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (ieskaitot hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisko alkalozu). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma simptomi ir sausums mutē, slāpes, astēnija, letarģija, miegainība, nemierīgums, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu gurdenums, hipotensija, oligūrija, tahikardija, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tādi kā slikta dūša vai vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### - Hipokaliēmija

Lai gan lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus ir iespējama hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar telmisartānu var samazināt diurētisko līdzekļu izraisīto hipokaliēmiju. Hipokaliēmijas risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar pastiprinātu diurēzi anamnēzē, pacientiem ar iespējamu nepietiekamu elektrolītu iekšķīgu lietošanu, un pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu AKTH (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### - Hiperkaliēmija

Pretējs efekts: MicardisPlus sastāvdaļa telmisartāns, sakarā ar antagonismu pret angiotenzīna II(AT<sub>1</sub>) receptoriem, var izsaukt hiperkaliēmiju. Lai gan, ordinējot MicardisPlus klīniski nozīmīgi hiperkaliēmijas gadījumi netika konstatēti, tomēr hiperkaliēmijas attīstīšanās riska faktori ir nieru bojājumi un/vai sirds mazspēja, kā arī cukura diabēts. Ordinējot MicardisPlus kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošām uztura piedevām vai kāliju saturošiem sāls aizvietotājiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### - Hiponatriēmija un hipohlorēmiskā alkaloze

Nav pierādījumu tam, ka MicardisPlus samazinātu vai aizkavētu diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts ir galvenokārt viegls un parasti ārstējams nav nepieciešama.

#### - Hiperkalciēmija

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un neregulāri un nedaudz paaugstināt kalcija līmeni serumā, kas neizraisa ar kalcija metabolismu saistītus zināmus traucējumus. Ievērojama hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozu. Šādos gadījumos tiazīdu lietošana jāpārtrauc un jāveic epitēlijķermenīšu funkcijas testi.

#### - Hipomagniēmija

Tiazīdi palielina magnija daudzumu izdalītajā urīnā, kā rezultātā ir iespējama hipomagniēmija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Sorbīts un laktozes monohidrāts

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu un sorbītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību un/vai retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### Etniskās atšķirības

Tāpat kā visi citi angiotenzīna II receptoru antagonisti, telmisartāns, acīmredzami izrāda mazāku asinsspiediena pazeminošu iedarbību melnas ādas krāsas pacientiem, salīdzinot ar pārējām rasēm, iespējams, melnādaino pamatiedzīvotāju zemākas renīna aktivitātes dēļ.

## Citi

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārmērīga asinsspiediena samazināšana ar telmisartānu pacientiem ar išēmisko kardiopātiju un išēmisko kardiovaskulāro slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

## Vispārējie

Pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē, vai bez tām iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu, bet ir biežāk novērojamas pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē.

Ir dati, ka, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus, hidrohlortiazīdu ieskaitot, iespējama sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasināšanās vai aktivizēšanās.

Ziņots par fotosensibilizācijas reakciju gadījumiem, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja fotosensibilizācijas reakcijas rodas ārstēšanas laikā, ieteicams pārtraukt ārstēšanu. Ja atkārtota diurētiska līdzekļa lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, ieteicams aizsargāt atklātās ķermeņa daļas no saules vai mākslīgā UVA starojuma.

## Dzīslenes izvīdums, akūta miopija un slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīds (pieder pie sulfonamīdiem) var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas rada dzīslenes izvīdumu ar redzes lauka defektu, akūtu pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma pasliktināšanās vai sāpes acīs un parasti tie rodas stundu vai nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Neārstēta slēgta kakta glaukoma var radīt neatgriezenisku redzes zudumu. Sākotnējā ārstēšana ir nekavējoties hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Tūlītēja terapeitiska vai ķirurģiska ārstēšana var būt nepieciešama, ja intraokulārais spiediens saglabājas nekontrolējams. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt saistīti ar alerģiju pret sulfonamīdu vai penicilīnu anamnēzē.

## Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Litijs

Vienlaicīgi ordinējot litiju ar angiotenzīna konvertējošo enzīmu inhibitoriem ir iespējama atgriezeniska litija koncentrācijas serumā un toksicitātes palielināšanās. Par šādiem gadījumiem reti tiek ziņots ordinējot kopā ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem (tostarp MicardisPlus).

Vienlaicīga litija un MicardisPlus ordinēšana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr nepieciešams izmantot šādu zāļu kombināciju, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā.

Zāles, kas saistītas ar kālija izvadīšanu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kāliju izdalošie diurētiskie līdzekļi, laksatīvie līdzekļi, kortikosteroīdi, AKTH, amfotericīns, karbenoksolons, penicilīna G nātrija sāls, salicilskābe un tās atvasinājumi)

Ja šīs aktīvās vielas tiek lietotas kopā ar hidrohloriazīda-telmisartāna kombināciju, jākontrolē kālija līmenis plazmā. Šie medikamenti var potencēt hidrohloriazīda ietekmi uz kālija seruma līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas var palielināt kālija līmeni vai izraisīt hiperkaliēmiju (piemēram, ACE inhibitori, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošas pārtikas piedevas, kāliju saturoši sāls aizvietotāji, ciklosporīns un citas zāles, kā heparīna nātrijs sāls)

Ja šīs zāles ordinē vienlaicīgi ar hidrohloriazīda-telmisartāna kombināciju, ir ieteicams kontrolēt kālija līmeni plazmā. Balstoties uz pieredzi, ka citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, vienlaicīga lietošana ar iepriekšminētajām zālēm, iespējams, paaugstina kālija līmeni serumā, tāpēc tā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kuru iedarbību izmaina kālija līmenis serumā

Ordinējot vienlaicīgi MicardisPlus un zāles, kuru iedarbību izmaina kālija līmenis serumā (piemēram, sirds glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), periodiski rekomendē kontrolēt kālija seruma līmeni un EKG. Tas jāveic arī vienlaicīgi lietojot zāles (kas ietver arī dažus antiaritmiskos līdzekļus), kuras ir hipokaliēmijas izraisoši faktori, kas var izsaukt *torsades de pointes* lēkmes un norādītas zemāk uzskaitītajos punktos:

- I a klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds)
- III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons, sotalolols, dofetilīds, ibutilīds)
- daži antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns, levomepromazīns, trifluoperazīns, ciamemazīns, sulpirīds, sultoprīds, amisulprīds, tiaprīds, pimozīds, haloperidols, droperidols)
- citi: (piemēram, bepridils, cisaprīds, difemanils, eritromicīns IV, halofantrīns, mizolastīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, vinkamīns IV).

Sirds glikozīdi

Tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas aritmijas sākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Telmisartāns var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu hipotensīvo efektu.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi un insulīns)

Var būt nepieciešama hipoglikēmisko līdzekļu devas korekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Metformīns

Metformīns jāordinē uzmanīgi laktacidozes riska dēļ, ko varētu izsaukt iespējamā hidrohlortiazīda izraisītā funkcionālā nieru mazspēja.

## Holestiramīns un žultsskābi saistoši sveķi

Anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē samazinās hidrohlortiazīda absorbcija.

## Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (piemēram, acetilsalicilskābe pretiekaisuma dozēšanas režīmā, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var samazināt tiazīdu diurētisko līdzekļu diurētisko, natriurētisko un antihipertensīvo angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar traucētu nieru darbību) vienlaicīga angiotenzīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzi inhibējošu līdzekļu ordinēšana var izraisīt nieru darbības turpmāku pasliktināšanos, tostarp iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir pārejoša. Tādēļ kombinācijas ordinēšana jāveic piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un jāapsver nieru funkcijas kontrole pirms vienlaicīgas terapijas ordinēšanas un periodiski pēc tam.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja līdz pat 2,5 kārtīgu ramiprila un ramiprilata AUC<sub>0-24</sub> un C<sub>max</sub> paaugstināšanos. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

## Asinsspiedienu paaugstinošie amīni (piemēram, noradrenālīns)

Presoro amīnu iedarbība var pavājināties.

## Nedepolarizējoši skeleta muskulatūras relaksanti jeb miorelaksanti (piemēram, tubokurarīns)

Hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošo skeleta muskuļu relaksantu iedarbību.

## Zāles, ko izmanto podagras ārstēšanai (piemēram, probenecīds, sulfīnpirazons un alopurinols)

Tā kā hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā, var būt nepieciešamība atbilstoši pielāgot urikozurisko līdzekļu zāļu devas. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaicīgi ordinējot tiazīdus un alopurinolu, var palielināties alopurinola izraisītu paaugstinātas jutības reakciju biežums.

## Kalcija sāļi

Tiazīdu diurētiskie līdzekļi var palielināt kalcija līmeni serumā samazinātas ekskrecijas dēļ. Ja jālieto kalciju saturošas pārtikas piedevas vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un kalcija devas atbilstoši jāpielāgo.

## Bēta - blokatori un diazoksīds

Tiazīdi var izmainīt bēta - blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību.

Antiholīnerģiskās zāles (piemēram, atropīns, biperidēns) var paaugstināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās tempu.

## Amantadīns

Tiazīdi paaugstina amantadīna izraisīto blakusefektu risku.

Citotoksiskie līdzekļi (piemēram, ciklofosfamīds, metotreksāts)

Tiazīdi var samazināt citotoksisko līdzekļu nieru ekskrēciju un potencēt to mielosupresīvo iedarbību.

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvu zāļu, arī telmisartāna hipotensīvo darbību: baklofēns, amifostīns.

Bez tam ortostatisku hipotensiju var paasināt alkohola, barbiturātu, narkotisku līdzekļu vai antidepresantu lietošana.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pietiekamu datu par MicardisPlus lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotenzīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju). (Skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ir ierobežota pieredze par hidrohlortiazīdu lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmā trimestra laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda darbības farmakoloģisko mehānismu, tā lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī var iespaidot fetoplacentāro perfūziju un radīt tādus efektus auglim un jaundzimušajam kā dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Sakarā ar plazmas apjoma samazināšanās un placentāras hipoperfūzijas risku, hidrohlortiazīdu nedrīkstētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas gadījumos, bez labvēlīga efekta uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtniecēm esenciālas hipertensijas ārstēšanā, izņemot atsevišķus gadījumus, kad nevar pielietot citu terapiju.

##### Barošana ar krūti

Sakarā ar informācijas trūkumu par MicardisPlus lietošanu krūts barošanas laikā, MicardisPlus nav rekomendējams krūts barošanas laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošuma profilu, īpaši, ja ar krūts pienu tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdaiņis.

Hidrohlortiazīds nonāk mātes pienā nelielā daudzumā. Tiazīdi lielās devās, izraisot intensīvu diurēzi, var kavēt piena veidošanos. MicardisPlus lietošana krūts barošanas periodā nav ieteicama. Ja MicardisPlus tiek lietots krūts barošanas laikā, tad devai jābūt pēc iespējas mazākai.

### Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos ne teltmisartāna, ne hidrohlortiazīda efekti uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novēroti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

MicardisPlus var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. MicardisPlus lietošanas laikā dažkārt var rasties reibonis vai miegainība.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma datu apkopojums

Visbiežāk ziņotā blakusparādība ir reibonis. Nopietna asinsvadu tūska var parādīties reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ).

Kopumā blakusparādību sastopamība un raksturs, lietojot MicardisPlus 80 mg/25 mg, bija līdzīgi, kā lietojot MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Blakusparādību biežumu neietekmēja devas, un netika parādīta sakarība ar pacientu dzimumu, vecumu vai rasi.

Visos klīnisko pētījumu ziņojumos sastopamās blakusparādības un to biežums ( $p \leq 0,05$ ), veicot ārstēšanu ar teltmisartānu plus hidrohlortiazīdu un salīdzinot ar placebo, norādītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmai. Blakusparādības, kas novērotas katru sastāvdaļu ordinējot atsevišķi, bet nav novērotas klīniskajos pētījumos, var parādīties MicardisPlus terapijas laikā.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības sarindotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti

Bronhīts, faringīts, sinusīts

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes<sup>1</sup> paasinājums vai aktivizēšanās

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk

Reti

Hipokaliēmija

Hiperurikēmija, hiponatriēmija

Psihiskie traucējumi

Retāk

Reti

Trauksme

Depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži

Retāk

Reti

Galvas reibonis

Sinkope, parestēzija

Bezmiegs, miega traucējumi

Acu bojājumi Reti	Redzes traucējumi, redzes miglošanās
Ausu un labirinta bojājumi Retāk	Reibonis ( <i>vertigo</i> )
Sirds funkcijas traucējumi Retāk	Tahikardija, aritmijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi Retāk	Hipotensija, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Retāk Reti	Aizdusa Respiratora distresa sindroms (arī pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Retāk Reti	Caureja, sausums mutē, flatulence Sāpes vēderā, aizcietējums, dispepsija, vemšana, gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Reti	Aknu darbības izmaiņas/aknu darbības traucējumi <sup>2</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi Reti	Angioedēma (arī fatāli gadījumi), eritēma, nieze, izsitumi, hiperhidroze, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Retāk Reti	Sāpes mugurā, muskuļu spazmas, mialģija Artralģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Retāk Reti	Sāpes krūtīs Gripai līdzīga slimība, sāpes
Izmeklējumi Retāk Reti	Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

<sup>1</sup> pamatojas uz pēcreģistrācijas pieredzi

<sup>2</sup> sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”

### *Papildus informācija par atsevišķām sastāvdaļām*

Iepriekšējie ziņojumi par katras no sastāvdaļas blakusparādībām ir arī potenciālās MicardisPlus blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

#### Telmisartāns

Blakusparādību biežums bija vienāds gan ar placebo, gan ar telmisartānu ārstētiem pacientiem.

Kopumā ziņojumi par blakusparādību biežumu lietojot telmisartānu (41,4%) ir salīdzināmi ar placebo (43,9%), kas pierādīts placebo kontrolētajos pētījumos. Zemāk uzskaitīto blakusparādību biežums apvienots no klīnisko pētījumu ziņojumiem par hipertensijas pacientiem, kuri terapijā lietojuši telmisartānu vai pacientiem 50 gadu vecumā vai vecākiem ar paaugstinātu kardiovaskulāra notikuma risku.

#### Infekcijas un infestācijas

Retāk

Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu

Reti

Sepse (ieskaitot fatālu iznākumu)<sup>3</sup>

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk

Anēmija

Reti

Eozinofīlija, trombocitopēnija

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Reti

Paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas

#### Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk

Hiperkaliēmija

Reti

Hipoglikēmija (diabēta slimniekiem)

#### Sirds funkcijas traucējumi

Retāk

Bradikardija

#### Nervu sistēmas traucējumi

Reti

Miegainība

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības

Retāk

Klepus

Ļoti reti

Intersticiāla plaušu slimība<sup>3</sup>

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reti

Nepatīkama sajūta kuņģī

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti

Ekzēma, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti

Artroze, cīpslas sāpes

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk

Nieru bojājums (arī akūta nieru mazspēja)



Vispārēji traucējumi un reakcijas  
ievadīšanas vietā

Retāk

Astēnija

Izmeklējumi

Reti

Pazemināts hemoglobīna līmenis

<sup>3</sup> sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”

### Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds var izraisīt vai paasināt ar hipovolēmiju saistītus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīda monoterapijas izraisītās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir sekojošas:

Infekcijas un infestācijas

Nav zināmi

Sialadenīts

Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Nav zināmi

Nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu  
karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti

Nav zināmi

Trombocitopēnija (dažkārt ar purpuru)  
Aplastiska anēmija, hemolītiskā anēmija, kaulu  
smadzeņu darbības nomākums, leukopēnija,  
neitropēnija, agranulocitoze

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi

Anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi

Nekontrolēts cukura diabēts

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži

Reti

Ļoti reti

Nav zināmi

Hipomagnēmija  
Hiperkalciēmija  
Hipohlorēmiskā alkaloze  
Anoreksija, samazināta ēstgriba, elektrolītu  
līdzsvara traucējumi, hiperholesterinēmija,  
hiperglikēmija, hipovolēmija

Psihiskie traucējumi

Nav zināmi

Nemiers

Nervu sistēmas traucējumi

Reti

Nav zināmi

Galvassāpes  
Viegls reibonis

Acu bojājumi

Nav zināmi

Ksantopsija, akūta miopija, akūta slēgta kakta  
glaukoma, dzīslenes izsvīdums

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Nav zināmi

Nekrotizējošs vaskulīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži

Nav zināmi

Slikta dūša  
Pankreatīts, diskomforta sajūta kuņģī

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Nav zināmi	Hepatoceļulāra dzelte, holestātiska dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi Nav zināmi	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms, fotosensibilizācijas reakcijas, ādas vaskulīts, toksiska epidermāla nekrolīze, daudzformu eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Nav zināmi	Vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Nav zināmi	Intersticiālais nefrīts, nieru bojājums, glikozūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Nav zināmi	Pireksija
Izmeklējumi Nav zināmi	Paaugstināts triglicerīdu līmenis

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi

Visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

##### Sepse

PROFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt apakšpunktu 5.1.).

##### Intersticiāla plaušu slimība

Intersticiālas plaušu slimības gadījumi ir novēroti pēcreģistrācijas periodā, saistībā ar īslaicīgu telmisartāna lietošanu. Tomēr cēloniska saistība nav atzīta.

##### Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Par telmisartāna pārdozēšanu cilvēkam ir maz datu. Cik lielu daudzumu hidrohlortiazīda ir iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, nav zināms.

### Simptomi

Vispamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi ir hipotensija un tahikardija. Ziņots arī par bradikardiju, reiboni, vemšanu, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu deficīta attīstību (hipokaliēmiju un hipohlorēmiju) un hipovolēmiju, ko izraisa pārāk intensīva diurēze. Visbiežāk sastopamās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Ar vienlaicīgu sirds glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu lietošanu saistītas hipokaliēmijas rezultātā ir iespējamās muskulatūras spazmas un/vai sirds aritmijas pastiprināšanās.

### Terapija

Telmisartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Pacients uzmanīgi jānovēro, jāveic simptomātiska un uzturoša terapija. Pasākumi ir atkarīgi no tā, pirms cik ilga laika zāles ir ieņemtas, kā arī no simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai skalot kuņģi. Pārdozēšanas ārstēšanā var izmantot aktivēto ogli. Bieži jākontrolē elektrolītu līmenis un kreatinīna līmenis serumā. Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, nekavējoties jādod sāls un tilpuma aizvietotāji.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotenzīna II antagonisti un diurētiskie līdzekļi,  
ATĶ kods: C09D A07

MicardisPlus ir kombinēts angiotenzīna II receptoru antagonista telmisartāna un tiazīdu diurētiskā līdzekļa hidrohlortiazīda preparāts. Šo ingredientu kombinācijai piemīt savstarpēji papildinoša antihipertensīva iedarbība, kas asinsspiedienu pazemina lielākā mērā nekā katrs komponents atsevišķi. MicardisPlus lietošana vienu reizi dienā ir efektīvāka un asinsspiediena pazemināšanu veic vienmērīgāk visā terapeitiskās devas amplitūdā.

### Darbības mehānisms

Telmisartāns ir perorāli lietojams, efektīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru 1 apakštipa (AT<sub>1</sub>) antagonists. Telmisartāns ar ļoti lielu afinitāti izspiež angiotensīnu II no tā saistīšanās vietas ar AT<sub>1</sub> apakštipa receptoriem, no kuras ir atkarīga zināmā angiotenzīna II iedarbība. Telmisartānam nepiemīt nekāda agonista aktivitāte attiecībā pret AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT<sub>1</sub> receptoriem. Saistība ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, ieskaitot AT<sub>2</sub> un citus mazāk tipiskus AT receptorus. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, ne arī to iespējamās pārmērīgas stimulācijas efekts ar angiotenzīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotenzīna konvertējošo enzīmu (kināzi II), kurš noārda arī bradikinīnu. Tādēļ nav sagaidāms, ka tas varētu potencēt ar bradikinīnu saistītās blakusparādības.

Ordinējot 80 mg telmisartāna veseliem brīvprātīgajiem, gandrīz pilnīgi tiek inhibēts angiotenzīna II izraisītais asinsspiediena paaugstinājums. Inhibējošais efekts saglabājas 24 stundas un ir vērojams līdz pat 48 stundām.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētiskais līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās iedarbības mehānisms nav pilnībā zināms. Tiazīdi iedarbojas uz nieru kanāliņiem, ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu, tieši palielinot nātrija un hlorīdu ekskrēciju aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās iedarbības dēļ samazinās plazmas tilpums, palielinās renīna aktivitāte plazmā, palielinās aldosterona sekrēcija, kas, savukārt, palielina kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un samazina kālija koncentrāciju serumā. Jādomā, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde, ko nodrošina telmisartāna vienlaicīgā lietošana, novērš šī diurētiskā līdzekļa radīto kālija zudumu. Hidrohlortiazīda diurētiskā iedarbība sākas apmēram pēc 2 stundām, maksimumu sasniedzot pēc 4 stundām, un tā iedarbība ilgst apmēram 6-12 stundas.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālais asinsspiedienu pazeminošais efekts tiek sasniegts 4-8 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas, un tas saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Antihipertensīvais efekts saglabājas konstants 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas, kas pierādīts ar ambulatoriem asinsspiediena mērījumiem. Tas ir apliecināts, veicot mērījumus maksimālās iedarbības laikā un tieši pirms nākamās devas (ar placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos pēc 40 mg un 80 mg telmisartāna devas ieplakas un maksimuma punkta attiecība vienmēr pārsniedza 80%).

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Telmisartāna antihipertensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (tas ir pierādīts klīniskajos pētījumos, salīdzinot telmisartānu ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lizinoprilu).

Dubultmaskētā kontrolētā klīniskā pētījumā (n=687 pacientiem vērtēta efektivitāte) cilvēkiem bez atbildes reakcijas uz 80 mg/12,5 mg kombināciju sākotnējais 80 mg/25 mg kombinācijas asinsspiedienu pazeminošais efekts, salīdzinot ar turpmāku 80 mg/25 mg kombinācijas lietošanu, bija 2,7/1,6 mmHg (SAS/DAS) (pielāgots vidējo pārmaiņu atšķirība, salīdzinot ar sākumstāvokli). Novērošanas pētījumā 80 mg/25 mg kombinācija vēl turpināja pazemināt asinsspiedienu (veidojot kopējo pazeminājumu par 11,5/9,9 mmHg (SAS/DAS)).

Apkopotā divu līdzīgu 8 nedēļu dubultmaskētu placebo kontrolētu klīnisko pētījumu salīdzinājumā ar valsartānu/hidrohlortiazīdu 160 mg/25 mg (n=2121 pacientiem vērtēta efektivitāte) analizē konstatēta nozīmīgi lielāka asinsspiediena pazemināšanās par 2,2/1,2 mmHg (SAS/DAS) (attiecīgi pielāgots vidējo pārmaiņu no sākumstāvokļa atšķirība) par labu telmisartāna/hidrohlortiazīda 80 mg/25 mg kombinācijai).

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanu ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairākās dienās atgriežas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, bez izteiktas atsitienu hipertensijas. Klīniskajos pētījumos, salīdzinot divus antihipertensīvās terapijas veidus, sausa klepus gadījumi daudz mazāk bija sastopami pacientiem, kuriem ordinēja telmisartānu, nekā pacientiem, kuriem ordinēja angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitorus.

### Kardiovaskulārā profilakse

ONTARGET klīniskajā pētījumā (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Rampril Global Endpoint Trial*) salīdzināja telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekmi uz kardiovaskulāro galaiznākumu 25 620 pacientiem vecumā no 55 gadiem, kuriem anamnēzē bija koronāro artēriju slimība, insults, TIL, perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts, kā arī bija pierādījumi par mērķorgānu bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā sirds kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), tātad faktiski tā ir kardiovaskulāro komplikāciju riska pacientu grupa.

Pacientus nejaušināti iedalīja vienā no trīs šādām terapijas grupām: telmisartāns 80 mg (n = 8542), ramiprils 10 mg (n = 8576) vai telmisartāna 80 mg un ramiprila 10 mg kombinācija (n = 8502), un pacientu vidējais uzraudzības laiks bija 4,5 gadi.

Telmisartānam un ramiprilam bija līdzīga ietekme, samazinot primāro salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ. Primārā mērķa kritērija sastopamība telmisartāna (16,7 %) un ramiprila (16,5 %) grupā bija līdzīga. Telmisartāna un ramiprila grupas risku attiecība bija 1,01 (97,5 % TI 0,93 – 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019, ja robeža ir 1,13). Visu cēloņu izraisītā mirstība telmisartāna un ramiprila grupā bija attiecīgi 11,6 % un 11,8 %.

Vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā mērķa kritērija – saliktā galarezultāta (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults), kas bija primārais mērķa kritērijs atsaucēs pētījumā HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila ietekmi salīdzināja ar

placebo – telmisartāna un ramiprila iedarbība bija līdzīga [0,99 (97,5 % TI 0,90 – 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004].

TRANSCEND klīniskajā pētījumā pacientus ar AKE-I nepanesību, bet citādi atbilstošus iekļaušanas kritērijiem, kādi tika piemēroti ONTARGET klīniskā pētījumā, nejaušināti iedalīja telmisartāna 80 mg (n = 2954) vai placebo (n = 2972) grupā, abus šos līdzekļus lietojot papildus standartaprūpei. Vidējais uzraudzības ilgums bija 4 gadi un 8 mēneši. Primārā saliktā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ) statistiski nozīmīgas sastopamības atšķirības [15,7 % telmisartāna grupā un 17,0 % placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95 % TI 0,81 – 1,05, p = 0,22)] nekonstatēja. Salīdzinot ar placebo, ieguva pierādījumus par labvēlīgu telmisartāna ietekmi uz iepriekš noteiktu sekundāru salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults [0,87 (95 % TI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Pierādījumu par labvēlīgu ietekmi uz kardiovaskulāro mirstību (riska attiecība 1,03, 95 % TI 0,85 – 1,24) nebija.

Pacientiem telmisartāna grupā par klepu un angioedēmu ziņoja retāk nekā pacientiem ramiprila grupā, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna grupā.

Telmisartāna kombinācija ar ramiprilu nesniedza papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulārā mirstība un visu cēloņu izraisīta mirstība kombinācijas grupā radās biežāk. Bez tam kombinētās terapijas grupā nozīmīgi biežāk radās hiperkaliēmija, nieru mazspēja, hipotensija un ģībonis. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PRoFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, kuriem nesen bijis insults, tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70 % pret 0,49 % [RR 1,43 (95 % ticamības intervāls 1,00-2,06)]; fatālas sepse biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0,33 %) pret placebo grupas pacientiem (0,16 %) [RR 2,07 % (95% ticamības intervāls 1,14-3,76)]. Novērotais paaugstinātais sepse gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

Divos lielos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. Sīkāku informāciju skatīt augstāk „Kardiovaskulārā profilakse”.

VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un

aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Epidemioloģiskie pētījumi ir pierādījuši, ka ilgstoša ārstēšana ar hidrohlortiazīdu samazina kardiovaskulāro saslimšanu un mirstības iespējamību.

Fiksētās telmisartāna/hidrohlortiazīda devas kombinācijas ietekme uz mirstību un kardiovaskulārajām saslimšanām pašlaik nav zināma.

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus MicardisPlus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Vienlaicīga hidrohlortiazīda un telmisartāna ordinēšana veseliem cilvēkiem neietekmēja vienas vai otras substances farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās

Telmisartāns: Pēc perorālas ordinēšanas maksimālā telmisartāna koncentrācija tiek sasniegta 0,5-1,5 stundās. Telmisartāna 40 mg un 160 mg devu absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi 42% un 58%. Pārtika nedaudz samazina telmisartāna bioloģisko pieejamību, samazinot laukumu zem vielas koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) par apmēram 6% 40 mg zāļu devai un apmēram 19% 160 mg devai. Trīs stundas pēc telmisartāna ordinēšanas plazmas koncentrācija bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai zāles ordinēja tukšā dūšā vai ar pārtiku. Nelielas AUC samazināšanās dēļ nav sagaidāma terapeitiskās iedarbības samazināšanās. Atkārtoti nozīmējot, nenovēro būtisku telmisartāna uzkrāšanos plazmā.

Hidrohlortiazīds: Pēc perorālas MicardisPlus ordinēšanas maksimālā hidrohlortiazīda koncentrācija tiek sasniegta pēc 1,0-3,0 stundām. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda kumulatīvo nieru ekskrēciju, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60%.

Izkliede

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Telmisartāna šķīstamais izklijes tilpums ir apmēram 500 litri, kas parāda saistību audos.

Hidrohlortiazīda saistība ar plazmas olbaltumvielām ir 68% un šķīstamais izklijes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

### Biotransformācija

Telmisartāns tiek metabolizēts konjugācijas ceļā līdz farmakoloģiski neaktīvam acilglikuronīdam. Šis pamatsavienojuma glikuronīds ir vienīgais metabolīts, ko identificēja cilvēkiem. Pēc vienas ar <sup>14</sup>C iezīmētas telmisartāna devas, veicot radioaktivitātes mērījumus plazmā, glikuronīdi ir apmēram 11%. Telmisartāna metabolismā nav iesaistīts citohroma P450 izoenzīms. Kopējais plazmas klīrenss pēc perorālas telmisartāna ordinēšanas ir >1500 ml/min. Terminālais eliminācijas pusperiods ir >20 stundas.

Hidrohlortiazīds cilvēka organismā nemetabolizējas.

### Eliminācija

Telmisartāns: Pēc intravenozas vai perorālas ar <sup>14</sup>C iezīmēta telmisartāna ordinēšanas lielākā daļa (>97%) izdalās fēcēs žults ekskrecijas ceļā. Urīnā izdalītais daudzums ir ļoti niecīgs. Kopējais plazmas klīrenss pēc perorālas telmisartāna ordinēšanas ir >1500 ml/min. Terminālais eliminācijas pusperiods ir >20 stundas.

Hidrohlortiazīds gandrīz viss izdalās ar urīnu nemainītā veidā. Apmēram 60% perorālās devas eliminējas 48 stundu laikā. Renālais klīrenss ir apmēram 250-300 ml/min. Hidrohlortiazīda terminālais eliminācijas pusperiods ir 10-15 stundas.

### Linearitāte/nelinearitāte

Telmisartāns: perorāli ordinējot 20-160 mg lielas devas, telmisartāna farmakokinētika nav lineāra proporcionāli lielākas plazmas koncentrācijas kāpuma dēļ ( $C_{max}$  un AUC) attiecībā pret devas palielināšanos.

Hidrohlortiazīdam ir raksturīga lineāra farmakokinētika.

### Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

### Dzimums

Telmisartāna plazmas koncentrācija ir 2-3 reizes augstāka sievietēm nekā vīriešiem. Tomēr klīniskajos pētījumos pierādīts, ka tam nav būtiskas ietekmes uz asinsspiediena reakciju vai ortostatiskās hipotensijas biežuma palielināšanos sievietēm. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir vērojama arī tendence, ka sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā ir lielāka. Tomēr šim faktam nav klīniski svarīgas nozīmes.

### Nieru funkcijas traucējumi

Nieru ekskrecija telmisartāna klīrensu neietekmē. Balstoties uz nelielo pieredzi par pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-60 ml/min, vidēji apmēram 50 ml/min), pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju deva īpaši nav jāpiemēro. Telmisartānu no asinīm nevar izdalīt ar hemodialīzi. Pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju hidrohlortiazīda eliminācijas laiks ir samazināts. Tipiskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu vidēji 90 ml/min hidrohlortiazīda eliminācijas pusperiods palielinājās. Pacientiem bez funkcionējošām nierēm eliminācijas pusperiods ir apmēram 34 stundas.

### Aknu funkcijas traucējumi

Farmakokinētiskie pētījumi ar pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem pierādīja, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība palielinās gandrīz līdz 100%. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nemainās.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Nav veikti papildus preklīnisko datu pētījumi ar fiksētās devas 80 mg/25 mg kombināciju. Līdzšinējos preklīnisko drošuma pētījumos telmisartāna un hidrohlortiazīda vienlaicīgas ievadīšanas rezultātā normotensīvām žurkām un suņiem devās, kas salīdzināmas ar klīniski terapeitiskām devām, netika iegūti papildu dati, kādi iegūti par katru sastāvdaļu atsevišķi. Toksikoloģisko pētījumu rezultātiem humānajā terapijā nav svarīga nozīme.

Preklīniskajos pētījumos iegūtie toksikoloģisko pētījumu rezultāti ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem liecina par samazinātiem sarkano asins šūnu parametriem (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrīts), izmaiņām nieru hemodinamikā (palielināts atlieku slāpekļa asins un kreatinīns), palielinātu plazmas renīna aktivitāti, jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju un kuņģa gļotādas bojājumiem. Kuņģa bojājumus dzīvniekiem var novērst/uzlabot ar perorālām sāls pārtikas piedevām un tiem dzīvojot grupās. Suņiem tika novērota nieru kanāliņu dilatācija un atrofija. Uzskata, ka šie fakti ir saistīti ar telmisartāna farmakoloģisko aktivitāti.

Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanās un novēlota acu atvēršanās.

Pētījumos *in vitro* netika pierādīta telmisartāna mutagenitāte un būtiska klastogēna aktivitāte, un netika pierādīta kancerogenitāte žurkām un pelēm. Pētījumi ar hidrohlortiazīdu parādīja apšaubāmus genotoksicitātes vai kancerogenitātes efektus atsevišķiem eksperimentāliem modeļiem. Tomēr plašā pieredze, izmantojot hidrohlortiazīdu humānajā terapijā, nepierādīja saistību starp tā lietošanu un neoplazmu biežuma pieaugumu.

Par iespējamo telmisartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas toksisko ietekmi uz augli skatīt 4.6. apakšpunktā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Kukurūzas ciete  
Meglumīns  
Mikrokristāliskā celuloze  
Povidons (K25)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Nātrija hidroksīds  
Nātrija cietes glikolāts (A tipa)  
Sorbīts (E 420)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija (PA/Al/PVH/Al vai PA/PA/Al/PVH/Al) blisteri pa 7 vai 10 tabletēm.

Iepakojuma lielums:

- Blisteri pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm vai
- Blisteri ar perforējumu katrai devai pa 28 x 1, 30 x 1 vai 90 x 1 tabletēm



Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

MicardisPlus tabletes, to higroskopisko īpašību dēļ, ir jāuzglabā slēgtā blisteriepakojumā. Tabletes jāizņem no blistera vienīgi pirms pašas lietošanas. Reizēm var novērot, ka blistera ārējā kārtiņa atdalās no iekšējā slāņa. Tādēļ nav jāveic nekādas papildus darbības.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/213/017-023

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 19. aprīlis  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 23. aprīlis

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania-Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grieķija

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz reizi trijos gados.

Turklāt, atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kārba**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420).  
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes  
28 tabletes  
28 x 1 tablete  
30 x 1 tablete  
56 tabletes  
84 tabletes  
90 x 1 tablete  
98 tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģināliepakojumā, lai sargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} {produkta kods}

SN: {numurs} {sērijas numurs}

NN: {numurs} {valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai}



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteri pa 7 tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Perforēti vienas devas blisteri, kuros tablešu skaits dalās ar 7 vai 10 un tādi blisteri, kuros tabletes nav iepakotas pa 7.**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kārba**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420).  
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes  
28 tabletes  
28 x 1 tablete  
30 x 1 tablete  
56 tabletes  
84 tabletes  
90 x 1 tablete  
98 tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģināliepakojumā, lai sargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} {produkta kods}

SN: {numurs} {sērijas numurs}

NN: {numurs} {valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteri pa 7 tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Perforēti vienas devas blisteri, kuros tablešu skaits dalās ar 7 vai 10 un tādi blisteri, kuros tabletes nav iepakotas pa 7.**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kārba**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420).  
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes  
28 tabletes  
28 x 1 tablete  
30 x 1 tablete  
56 tabletes  
90 x 1 tablete  
98 tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģināliepakojumā, lai sargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## **18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs} {produkta kods}

SN: {numurs} {sērijas numurs}

NN: {numurs} {valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteri pa 7 tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Perforēti vienas devas blisteri, kuros tablešu skaits dalās ar 7 vai 10 un tādi blisteri, kuros tabletes nav iepakotas pa 7.**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletes  
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir MicardisPlus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MicardisPlus lietošanas
3. Kā lietot MicardisPlus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MicardisPlus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir MicardisPlus un kādam nolūkam to lieto

MicardisPlus ir divu aktīvo vielu telmisartāna un hidrohlortiazīda kombinācija vienā tabletē. Abas šīs vielas palīdz nodrošināt augsta asinsspiediena kontroli.

- Telmisartāns pieder zāļu grupai, ko sauc par angiotenzīna II receptoru antagonistiem. Angiotenzīns-II ir viela, kas veidojas Jūsu organismā un sašaurina asinsvadus, tādējādi paaugstinot Jūsu asinsspiedienu. Telmisartāns bloķē angiotenzīna II iedarbību, tas izsauc asinsvadu atslābināšanos, un Jūsu asinsspiediens pazeminās.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīda diurētiskiem līdzekļiem, kas veicinot urīna izdalīšanos, izraisa Jūsu asinsspiediena pazemināšanos.

Augsts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos. Dažos gadījumos tas var izraisīt sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspēju, insultu vai aklumu. Parasti pirms bojājumu parādīšanās nav augsta asinsspiediena simptomu, tādēļ nepieciešams regulāri mērīt asinsspiedienu, lai apstiprinātu, ka tas ir normas robežās.

**MicardisPlus lieto** augsta asinsspiediena (esenciālas hipertensijas) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediena pietiekamu kontroli nav iespējams nodrošināt, lietojot tikai telmisartānu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms MicardisPlus lietošanas

##### Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir alerģija pret hidrohlortiazīdu vai kādām citām sulfonamīdu grupas zālēm
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Ieteicams izvairīties no MicardisPlus lietošanas arī grūtniecības sākumā- skatīt apakšpunktu par grūtniecību)
- ja Jums ir smaga aknu patoloģija, piemēram, holestāze vai žultsceļu aizsprostojums (traucēta žults izdalīšanās no aknām un žultspūšļa) vai kāda cita smaga aknu slimība
- ja Jums ir smaga nieru slimība

- ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka Jūsu asinīs ir zems kālija vai augsts kalcija līmenis, kas ārstēšanas gaitā neuzlabojas
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, informējiet savu ārstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms MicardisPlus lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijis kāds no turpmāk nosauktajiem stāvokļiem vai slimībām:

- Zems asinsspiediens (hipotensija), ko var būt izraisījusi dehidratācija (pārlieks ūdens zudums no organisma) vai sāļu deficīts sakarā ar diurētisko līdzekļu lietošanu, diēta ar mazu sāls saturu, caureja, vemšana vai hemodialīze
- Nieru slimība vai nieru transplantāts
- Nieru artēriju stenoze (vienu vai abas nieres apgādājošo asinsvadu sašaurinājums)
- Aknu slimība
- Sirdsdarbības traucējumi
- Diabēts
- Podagra
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asins minerālvielu līdzsvara traucējumiem)
- Sistēmiska *Lupus erythematosus* (to sauc arī par “vilkēdi” jeb SLE) – slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam
- Aktīvā viela hidrohloriazīds var izraisīt neparastu reakciju, kas rada pasliktinātu redzi un sāpes acīs. Šos simptomus var izraisīt šķidruma uzkrāšanās acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums) vai paaugstināts acs spiediens, un tie var attīstīties stundu līdz nedēļu laikā pēc MicardisPlus uzsākšanas. Ja to neārstē, var rasties neatgriezenisks redzes bojājums
- Ja Jums ir bijis ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums. Ārstēšana ar hidrohloriazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. MicardisPlus lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību.

Konsultējieties ar ārstu pirms MicardisPlus lietošanas:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi;
  - aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkciju, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos”.
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. MicardisPlus lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat šajā periodā (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Hidrohloriazīda lietošana Jūsu organismā var izraisīt elektrolītu līdzsvara traucējumus. Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu tipiskie simptomi ir sausums mutē, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša (šķebināšana), vemšana, muskuļu noguruma sajūta un patoloģiski paātrināta sirdsdarbība (vairāk nekā 100 sitieni minūtē). Ja Jums ir kāda no minētajām parādībām, pastāstiet par to savam ārstam.

Jums jāpastāsta savam ārstam arī, ja Jums ir paaugstināta ādas jutība pret saules starojumu ar saules apdeguma simptomiem (piemēram, apsārtumu, niezi, pietūkumu, čūlām), kas rodas ātrāk nekā parasti.

Ķirurģiskas operācijas vai anestēzijas gadījumā Jums savam ārstam ir jāpastāsta, ka lietojat MicardisPlus.

MicardisPlus asinsspiediena pazeminošā iedarbība melnādainiem pacientiem var būt zemāka.

## **Bērni un pusaudži**

MicardisPlus lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

## **Citas zāles un MicardisPlus**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāsamazina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums kādu zāļu lietošana var būt jāpārtrauc. Minētais īpaši attiecas uz turpmāk nosauktajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar MicardisPlus:

- Litiju saturošas zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kuru lietošana ir saistīta ar zemu kālija līmeni asinīs (hipokaliēmiju), piemēram, citi diurētiskie (urīndzenošie) līdzekļi, caurejas līdzekļi (piemēram, rīcineļļa), kortikosteroīdi (piemēram, prednizons), AKTH (hormons), amfotericīns (pretsēnīšu līdzeklis), karbenoksolons (lieto pret čūlām mutes dobumā) un penicilīna G nātrija sāls (antibiotisks līdzeklis), kā arī salicilskābe un tās atvasinājumi.
- Zāles, kuru lietošana var paaugstināt kālija līmeni asinīs, tādas kā kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kālija piedevas, kāliju saturošie sāls aizvietotāji, AKE inhibitori, ciklosporīni (imūnsistēmu nomācošas zāles) un citas zāles, piemēram, heparīna nātrija sāls (antikoagulants).
- Sirds zāles (piemēram, digoksīns), kuru darbību ietekmē kālija līmeņa serumā izmaiņas vai zāles Jūsu sirds ritma kontrolei (piemēram, hinidīns, disopiramīds, amiodarons, sotalols), zāles garīgo slimību ārstēšanai (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns vai levomepromazīns) un citas zāles (piemēram, sparfloksacīns, pentamidīns) vai zāles alerģisku reakciju ārstēšanai (piemēram, terfenadīns).
- Zāles cukura diabēta ārstēšanai (insulīns vai iekšķīgi lietojamas zāles, piemēram, metformīns).
- Holestiramīns un holestipols, zāles tauku līmeņa asinīs samazināšanai.
- Zāles, kas paaugstina asinsspiedienu, piemēram, noradrenālīns.
- Muskuļus atslābinošas zāles, piemēram, tubokurarīns.
- Kalciju saturoši līdzekļi un/vai D vitamīna piedevas.
- Antiholīnērgiskas zāles (zāles, kuras lieto dažādu traucējumu ārstēšanai, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, kustību traucējumu, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības un kā anestēzijas līdzekli) tādas kā atropīns un biperidēns.
- Amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai un arī vīrusu izraisītu dažu slimību ārstēšanai un profilaksei).
- Citas zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, kortikosteroīdi, pretsāpju līdzekļi (piemēram, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)), pretvēža līdzekļi, zāles pret podagru vai artrītu.
- Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Digoksīns.

MicardisPlus lietošana var pastiprināt citu zāļu vai zāļu ar asinsspiediena mazinošās iedarbības potenciālu (piem. baklofēns, amifostīns) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Turklāt, zemu asinsspiedienu var sekmēt alkohols, barbiturāti, narkotikas vai antidepresanti.

Jūs to variet novērot kā reiboni piecēloties. Gadījumā, ja MicardisPlus lietošanas laikā ir jāpielāgo šo citu zāļu deva, Jums ir jākonsultējas ar savu ārstu.

MicardisPlus iedarbība var kļūt vājāka, ja lietojat NPL (nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, aspirīnu vai ibuprofēnu).



## **MicardisPlus kopā ar uzturu un alkoholu**

Jūs varat lietot MicardisPlus ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Izvairieties no alkohola lietošanas, ja neesat konsultējies ar ārstu. Alkohols var pastiprināt asinsspiediena pazemināšanos un/vai pastiprināt reiboni un ģībšanas sajūtu.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt MicardisPlus lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot MicardisPlus ar citām zālēm. MicardisPlus lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

### Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. MicardisPlus lietošana nav ieteicama mātēm bērna barošanas laikā ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem MicardisPlus lietošanas laikā ir reibonis un noguruma sajūta. Ja Jums ir reibonis vai noguruma sajūta, transportlīdzekļus nevadiet un ar iekārtām nestrādājiet.

## **MicardisPlus satur piena cukuru (laktozi) un sorbītu.**

Ja Jūs nepanesat kādus cukura veidus, pirms lietojat MicardisPlus, konsultējieties ar savu ārstu.

## **3. Kā lietot MicardisPlus**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Centieties ieņemt tableti vienā un tai pašā dienas laikā. MicardisPlus var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot nedaudz ūdens vai cita bezalkoholiska dzēriena. Tas ir svarīgi, ka lietojat MicardisPlus katru dienu, kamēr vien Jūsu ārsts nav norādījis savādāk.

Ja Jums ir aknu funkcijas traucējumi, parasti dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg/12,5 mg vienu reizi dienā.

### **Ja esat lietojis MicardisPlus vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs nejauši esat lietojis par daudz tablešu, Jums var rasties pazemināta asinsspiediena simptomi un ātra sirdsdarbība. Ir ziņojumi arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, vemšanu, samazinātu nieru funkciju, ieskaitot nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda iedarbības rezultātā iespējama nozīmīga asinsspiediena pazemināšanās un zems kālija līmenis asinīs, kas var izpausties kā slikta dūša, miegainība un muskuļu krampji un/vai neregulāra sirdsdarbība saistībā ar vienlaicīgu zāļu (tādu kā *digitalis* (uzpirksfītes) vai dažu antiaritmisko zāļu) lietošanu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu vai tuvākās ārstniecības iestādes pirmās palīdzības nodaļu.

### **Ja esat aizmirsis lietot MicardisPlus**

Ja esat aizmirsis ieņemt tableti, lūdzu, neuztraucieties! Lietojiet kārtējo devu, tiklīdz atceraties un turpiniet kā iepriekš. Ja neesat tableti lietojis visu dienu, ieņemiet to nākošajā dienā sev ierastajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās zāļu devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:**

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība šādos gadījumos:

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos), ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā, straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska), pūslīšu veidošanās uz ādas un ādas augšējā slāņa lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze); šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem) vai ar nezināmu biežumu (toksiska epidermas nekrolīze), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli.

Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt MicardisPlus gadījumā.

##### **MicardisPlus iespējamās blakusparādības:**

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):  
reibonis.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
zems kālija līmenis asinīs, trauksme, ģībonis (sinkope), tirpšanas sajūta (parestēzija), griešanās sajūta (vertigo), ātra sirdsdarbība (tahikardija), sirds ritma traucējumi, zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena samazināšanās piecēloties, apgrūtināta elpošana (aizdusa), caureja, sausums mutē, flatulence, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, muskuļu sāpes, erektilā disfunkcija (nespēja panākt vai uzturēt erekciju), sāpes krūtīs un paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
plaušu iekaisums (bronhīts), sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasināšanās (slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam un izsauc locītavu sāpes, ādas izsitumus un drudzi), rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, nomākts garastāvoklis (depresija), iemigšanas grūtības (bezmiegs), traucēta redze, apgrūtināta elpošana, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gremošanas traucējumi), slikta dūša (vemšana), kuņģa iekaisums (gastrīts), aknu darbības izmaiņas (japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību), ādas apsārtums (eritēma), alerģiskas reakcijas, piemēram, nieze vai izsitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, locītavu sāpes (artralģija) un ekstremitāšu sāpes, muskuļu krampji, gripai līdzīga slimība, sāpes, zems nātrija līmenis, paaugstināts kreatinīna, aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

Nevēlamas reakcijas par katru no sastāvdaļām ir arī potenciālās MicardisPlus blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

##### **Telmisartāns**

Pacientiem, kuri lieto tikai telmisartānu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
augšējo elpceļu infekcija (piemēram, rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, iesnas), urīnceļu infekcijas, sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis, lēna sirdsdarbība (bradikardija), nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja, vājums, klepus.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
Mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija), nopietnas alerģiskas reakcijas (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija, zāļu izraisīti izsitumi), pazemināts cukura līmenis asinīs (diabēta pacientiem), kuņģa darbības

traucējumi, ekzēma (ādas bojājums), arthroze, cīpslu iekaisums, pazemināts hemoglobīna (asins olbaltums) līmenis, miegainība.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):  
progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība)\*\*

\* Tas varēja notikt sagādīšanās pēc vai var būt saistīts ar vēl nezināmu mehānismu.

\*\* Progresējoši plaušu audu bojājumu gadījumi ir novēroti telmisartāna lietošanas laikā. Tomēr cēloniska saistība ar telmisartānu nav atzīta.

### **Hidrohlortiazīds**

Pacientiem, kuri lieto tikai hidrohlortiazīdu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):  
slikta dūša, zems magnija līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kas palielina asiņošanas risku vai zilumu veidošanās risku (asiņošanas izraisīti mazi violeti-sarkani punktiņi ādā vai citos audos), augsts kalcijs līmenis asinīs, galvassāpes.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):  
palielināts pH (traucēts skābju-sārņu līdzsvars) zema hlorīdu līmeņa asinīs dēļ.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):  
siekalu dziedzeru iekaisums, ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), asins šūnu skaita samazināšanās (vai pat trūkums), tostarp arī asins sarkano un balto šūnu skaita samazināšanās, smagas alerģiskas reakcijas, (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija), vājāka apetīte vai tās zudums, nemiers, reibonis, neskaidra redze vai dzeltens redzes lauka fons, redzes pasliktināšanās un sāpes acīs (iespējamās pazīmes, kas liecina par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtas miopijas vai akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes), asinsvadu iekaisums (nekrotizējošs vaskulīts), aizkuņģa dziedzeri iekaisums, kuņģa darbības traucējumi, dzeltena āda un/vai acu krāsa (dzelte), *lupus* līdzīgs sindroms (stāvoklis, kas atdarina sistēmisko sarkano vilkēdi, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam), ādas patoloģijas (piemēram, ādas asinsvadu iekaisums) un pastiprināta jutība pret gaismu, izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis (daudzformu eritēmas iespējamās pazīmes), vājums, nieru iekaisums vai to funkcijas traucējumi, glikoze urīnā (glikozūrija), drudzis, traucēts elektrolītu līdzsvars, augsts holesterīna līmenis asinīs, samazināts asiņu tilpums, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, grūti kontrolējams glikozes līmenis asinīs/urīnā cukura diabēta pacientiem, vai tauku līmenis asinīs.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt MicardisPlus**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Jums savas zāles ir jāuzglabā oriģināliepakojumā, lai tabletes sargātu no mitruma. Izņemiet MicardisPlus tableti no blistera vienīgi tieši pirms lietošanas.

Reizēm blistera ārējā kārtiņa starp blistera ligzdiņām atdalās no iekšējā slāņa. Šādā gadījumā nekādi pasākumi nav nepieciešami.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko MicardisPlus satur**

Aktīvās vielas ir telmisartāns un hidrohlortiazīds. Viena tablete satur 40 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliskā celuloze, povidons, sarkanais dzelzs oksīds (E 172), nātrija hidroksīds, nātrija cietes glikolāts (A tipa) un sorbīts (E420).

### **MicardisPlus ārējais izskats un iepakojums**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletes ir sarkani baltas, iegarenas divslāņainas tabletes ar iegravētu uzņēmuma logo un kodu 'H4'.

MicardisPlus ir pieejams blisteros pa 14, 28, 56, 84 vai 98 tabletēm vai blisteros pa vienai devai (iekāojumā ir 28 x 1, 30 x 1 vai 90 x 1 tablete).

Visi iepakojuma lielumu Jūsu valstī var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

un

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania-Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Griekija

un

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími/Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir MicardisPlus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MicardisPlus lietošanas
3. Kā lietot MicardisPlus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MicardisPlus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir MicardisPlus un kādam nolūkam to lieto

MicardisPlus ir divu aktīvo vielu, telmisartāna un hidrohlortiazīda, kombinācija vienā tabletē. Abas šīs vielas palīdz nodrošināt augsta asinsspiediena kontroli.

- Telmisartāns pieder zāļu grupai, ko sauc par angiotenzīna II receptoru antagonistiem. Angiotenzīns-II ir viela, kas veidojas Jūsu organismā un sašaurina asinsvadus, tādējādi paaugstinot Jūsu asinsspiedienu. Telmisartāns bloķē angiotenzīna II iedarbību, tas izsauc asinsvadu atslābināšanos, un Jūsu asinsspiediens pazeminās.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīda diurētiskiem līdzekļiem, kas veicinot urīna izdalīšanos, izraisa Jūsu asinsspiediena pazemināšanos.

Augsts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos. Dažos gadījumos tas var izraisīt sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspēju, insultu vai aklumu. Parasti pirms bojājumu parādīšanās nav augsta asinsspiediena simptomu, tādēļ nepieciešams regulāri mērīt asinsspiedienu, lai apstiprinātu, ka tas ir normas robežās.

**MicardisPlus lieto** augsta asinsspiediena (esenciālas hipertensijas) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediena pietiekamu kontroli nav iespējams nodrošināt, lietojot tikai telmisartānu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms MicardisPlus lietošanas

**Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir alerģija pret hidrohlortiazīdu vai kādām citām sulfonamīdu grupas zālēm
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Ieteicams izvairīties no MicardisPlus lietošanas arī grūtniecības sākumā- skatīt apakšpunktu par grūtniecību)
- ja Jums ir smaga aknu patoloģija, piemēram, holestāze vai žultsceļu aizsprostojums (traucēta žults izdalīšanās no aknām un žultspūšļa) vai kāda cita smaga aknu slimība
- ja Jums ir smaga nieru slimība

- ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka Jūsu asinīs ir zems kālija vai augsts kalcijs līmenis, kas ārstēšanas gaitā neuzlabojas
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, informējiet savu ārstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms MicardisPlus lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijis kāds no turpmāk nosauktajiem stāvokļiem vai slimībām:

- Zems asinsspiediens (hipotensija), ko var būt izraisījusi dehidratācija (pārlieks ūdens zudums no organisma) vai sāļu deficīts sakarā ar diurētisko līdzekļu lietošanu, diēta ar mazu sāls saturu, caureja, vemšana vai hemodialīze
- Nieru slimība vai nieru transplantāts
- Nieru artēriju stenoze (vienu vai abas nieres apgādājošo asinsvadu sašaurinājums)
- Aknu slimība
- Sirdsdarbības traucējumi
- Diabēts
- Podagra
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asins minerālvielu līdzsvara traucējumiem)
- Sistēmiska *Lupus erythematosus* (to sauc arī par “vilkēdi” jeb SLE) – slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam
- Aktīvā viela hidrohloriazīds var izraisīt neparastu reakciju, kas rada pasliktinātu redzi un sāpes acīs. Šos simptomus var izraisīt šķidruma uzkrāšanās acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums) vai paaugstināts acs spiediens, un tie var attīstīties stundu līdz nedēļu laikā pēc MicardisPlus uzsākšanas. Ja to neārstē, var rasties neatgriezenisks redzes bojājums
- Ja Jums ir bijis ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums. Ārstēšana ar hidrohloriazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. MicardisPlus lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību.

Konsultējieties ar ārstu pirms MicardisPlus lietošanas:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi;
  - aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkciju, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos”.
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. MicardisPlus lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat šajā periodā (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Hidrohloriazīda lietošana Jūsu organismā var izraisīt elektrolītu līdzsvara traucējumus. Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu tipiskie simptomi ir sausums mutē, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša (šķebināšana), vemšana, muskuļu noguruma sajūta un patoloģiski paātrināta sirdsdarbība (vairāk nekā 100 sitieni minūtē). Ja Jums ir kāda no minētajām parādībām, pastāstiet par to savam ārstam.



Jums jāpastāsta savam ārstam arī, ja Jums ir paaugstināta ādas jutība pret saules starojumu ar saules apdeguma simptomiem (piemēram, apsārtumu, niezi, pietūkumu, čūlām), kas rodas ātrāk nekā parasti.

Ķirurģiskas operācijas vai anestēzijas gadījumā Jums savam ārstam ir jāpastāsta, ka lietojat MicardisPlus.

Melnādaiņiem pacientiem MicardisPlus asinsspiedienu samazinošā efektivitāte var būt zemāka.

## **Bērni un pusaudži**

MicardisPlus lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

## **Citas zāles un MicardisPlus**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāsamazina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums kādu zāļu lietošana var būt jāpārtrauc. Minētais īpaši attiecas uz turpmāk nosauktajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar MicardisPlus:

- Litiju saturošas zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kuru lietošana ir saistīta ar zemu kālija līmeni asinīs (hipokaliēmiju), piemēram, citi diurētiskie (urīndzenošie) līdzekļi, caurejas līdzekļi (piemēram, rīcineļļa), kortikosteroīdi (piemēram, prednizons), AKTH (hormons), amfotericīns (pretsēnīšu līdzeklis), karbenoksolons (lieto pret čūlām mutes dobumā) un penicilīna G nātrija sāls (antibiotisks līdzeklis), kā arī salicilskābe un tās atvasinājumi.
- Zāles, kuru lietošana var paaugstināt kālija līmeni asinīs, tādas kā kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kālija piedevas, kāliju saturošie sāls aizvietotāji, AKE inhibitori, ciklosporīni (imūnsistēmu nomācošas zāles) un citas zāles, piemēram, heparīna nātrija sāls (antikoagulants).
- Sirds zāles (piemēram, digoksīns), kuru darbību ietekmē kālija līmeņa serumā izmaiņas vai zāles Jūsu sirds ritma kontrolei (piemēram, hinidīns, disopiramīds, amiodarons, sotalols), zāles garīgo slimību ārstēšanai (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns vai levomepromazīns) un citas zāles (piemēram, sparfloksacīns, pentamidīns) vai zāles alerģisku reakciju ārstēšanai (piemēram, terfenadīns).
- Zāles cukura diabēta ārstēšanai (insulīns vai iekšķīgi lietojamas zāles, piemēram, metformīns).
- Holestiramīns un holestipols, zāles tauku līmeņa asinīs samazināšanai.
- Zāles, kas paaugstina asinsspiedienu, piemēram, noradrenālīns.
- Muskuļus atslābinošas zāles, piemēram, tubokurarīns.
- Kalciju saturoši līdzekļi un/vai D vitamīna piedevas.
- Antiholīnērgiskas zāles (zāles, kuras lieto dažādu traucējumu ārstēšanai, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, kustību traucējumu, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības un kā anestēzijas līdzekli) tādas kā atropīns un biperidēns.
- Amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai un arī vīrusu izraisītu dažu slimību ārstēšanai un profilaksei).
- Citas zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, kortikosteroīdi, pretsāpju līdzekļi (piemēram, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)), pretvēža līdzekļi, zāles pret podagru vai artrītu.
- Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Digoksīns.

MicardisPlus lietošana var pastiprināt citu zāļu vai zāļu ar asinsspiediena mazinošās iedarbības potenciālu (piem. baklofēns, amifostīns) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Turklāt, zemu asinsspiedienu var sekmēt alkohols, barbiturāti, narkotikas vai antidepresanti.

Jūs to variet novērot kā reiboni pieceļoties. Gadījumā, ja MicardisPlus lietošanas laikā ir jāpielāgo šo citu zāļu deva, Jums ir jākonsultējas ar savu ārstu.

MicardisPlus iedarbība var kļūt vājāka, ja lietojat NPL (nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, aspirīnu vai ibuprofēnu).

## **MicardisPlus kopā ar uzturu un alkoholu**

Jūs varat lietot MicardisPlus ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Izvairieties no alkohola lietošanas, ja neesat konsultējies ar ārstu. Alkohols var pastiprināt asinsspiediena pazemināšanos un/vai pastiprināt reiboni un ģībšanas sajūtu.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt MicardisPlus lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot MicardisPlus ar citām zālēm. MicardisPlus lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

### Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. MicardisPlus lietošana nav ieteicama mātēm bērna barošanas laikā ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem MicardisPlus lietošanas laikā ir reibonis un noguruma sajūta. Ja Jums ir reibonis vai noguruma sajūta, transportlīdzekļus nevadiet un ar iekārtām nestrādājiet.

## **MicardisPlus satur piena cukuru (laktozi) un sorbītu.**

Ja Jūs nepanesat kādus cukura veidus, pirms lietojat MicardisPlus, konsultējieties ar savu ārstu.

## **3. Kā lietot MicardisPlus**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Centieties ieņemt tableti vienā un tai pašā dienas laikā. MicardisPlus var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot nedaudz ūdens vai cita bezalkoholiska dzēriena. Tas ir svarīgi, ka lietojat MicardisPlus katru dienu, kamēr vien Jūsu ārsts nav norādījis savādāk.

Ja Jums ir aknu funkcijas traucējumi, parasti dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg/12,5 mg.

### **Ja esat lietojis MicardisPlus vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs nejauši esat lietojis par daudz tablešu, Jums var rasties pazemināta asinsspiediena simptomi un ātra sirdsdarbība. Ir ziņojumi arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, vemšanu, samazinātu nieru funkciju, ieskaitot nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda iedarbības rezultātā iespējama nozīmīga asinsspiediena pazemināšanās un zems kālija līmenis asinīs, kas var izpausties kā slikta dūša, miegainība un muskuļu krampji un/vai neregulāra sirdsdarbība saistībā ar vienlaicīgu zāļu (tādu kā *digitalis* (uzpirkstītes) vai dažu antiaritmisko zāļu) lietošanu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu vai tuvākās ārstniecības iestādes pirmās palīdzības nodaļu.

### **Ja esat aizmirsis lietot MicardisPlus**

Ja esat aizmirsis ieņemt tableti, lūdzu, neuztraucieties! Lietojiet kārtējo devu, tiklīdz atceraties un turpiniet kā iepriekš. Ja neesat tableti lietojis visu dienu, ieņemiet to nākošajā dienā sev ierastajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās zāļu devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:**

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība šādos gadījumos:

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos) ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā, straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska), pūslīšu veidošanās uz ādas un ādas augšējā slāņa lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze); šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem) vai ar nezināmu biežumu (toksiska epidermas nekrolīze), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli.

Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt MicardisPlus gadījumā.

##### **MicardisPlus iespējamās blakusparādības:**

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):  
reibonis.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
zems kālija līmenis asinīs, trauksme, ģībonis (sinkope), tirpšanas sajūta (parestēzija), griešanās sajūta (vertigo), ātra sirdsdarbība (tahikardija), sirds ritma traucējumi, zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena samazināšanās piecēloties, apgrūtināta elpošana (aizdusa), caureja, sausums mutē, flatulence, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, muskuļu sāpes, erektilā disfunkcija (nespēja panākt vai uzturēt erekciju), sāpes krūtīs un paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
plaušu iekaisums (bronhīts), sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasināšanās (slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam un izsauc locītavu sāpes, ādas izsitumus un drudzi), rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, nomākts garastāvoklis (depresija), iemigšanas grūtības (bezmiegs), traucēta redze, apgrūtināta elpošana, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gremošanas traucējumi), slikta dūša (vemšana), kuņģa iekaisums (gastrīts), aknu darbības izmaiņas (japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību), ādas apsārtums (eritēma), alerģiskas reakcijas, piemēram, nieze vai izsitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, locītavu sāpes (artralģija) un ekstremitāšu sāpes, muskuļu krampji, gripai līdzīga slimība, sāpes, zems nātrija līmenis, paaugstināts kreatinīna, aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

Nevēlamas reakcijas par katru no sastāvdaļām ir arī potenciālās MicardisPlus blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

##### **Telmisartāns**

Pacientiem, kuri lieto tikai telmisartānu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
augšējo elpceļu infekcija (piemēram, rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, iesnas), urīnceļu infekcijas, sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis, lēna sirdsdarbība (bradikardija), nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja, vājums, klepus.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
Mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija), nopietnas alerģiskas reakcijas (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija, zāļu izraisīti izsitumi), pazemināts cukura līmenis asinīs (diabēta pacientiem), kuņģa darbības

traucējumi, ekzēma (ādas bojājums), artroze, cīpslu iekaisums, pazemināts hemoglobīna (asins olbaltums) līmenis, miegainība.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):  
progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība)\*\*

\* Tas varēja notikt sagādīšanās pēc vai var būt saistīts ar vēl nezināmu mehānismu.

\*\* Progresējoši plaušu audu bojājumu gadījumi ir novēroti telmisartāna lietošanas laikā. Tomēr cēloniska saistība ar telmisartānu nav atzīta.

### **Hidrohlortiazīds**

Pacientiem, kuri lieto tikai hidrohlortiazīdu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):  
slikta dūša, zems magnija līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kas palielina asiņošanas risku vai zilumu veidošanās risku (asiņošanas izraisīti mazi violeti-sarkani punktiņi ādā vai citos audos), augsts kalcija līmenis asinīs, galvassāpes.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):  
palielināts pH (traucēts skābju-sārņu līdzsvars) zema hlorīdu līmeņa asinīs dēļ.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):  
siekalu dziedzeru iekaisums, ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), asins šūnu skaita samazināšanās (vai pat trūkums), tostarp arī asins sarkano un balto šūnu skaita samazināšanās, smagas alerģiskas reakcijas, (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija), vājāka apetīte vai tās zudums, nemiers, reibonis, neskaidra redze vai dzeltens redzes lauka fons, redzes pasliktināšanās un sāpes acīs (iespējamās pazīmes, kas liecina par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtas miopijas vai akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes), asinsvadu iekaisums (nekrotizējošs vaskulīts), aizkuņģa dziedzeru iekaisums, kuņģa darbības traucējumi, dzeltena āda un/vai acu krāsa (dzelte), *lupus* līdzīgs sindroms (stāvoklis, kas atdarina sistēmisko sarkano vilkēdi, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam), ādas patoloģijas (piemēram, ādas asinsvadu iekaisums) un pastiprināta jutība pret gaismu, izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis (daudzformu eritēmas iespējamās pazīmes), vājums, nieru iekaisums vai to funkcijas traucējumi, glikoze urīnā (glikozūrija), drudzis, traucēts elektrolītu līdzsvars, augsts holesterīna līmenis asinīs, samazināts asiņu tilpums, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, grūti kontrolējams glikozes līmenis asinīs/urīnā cukura diabēta pacientiem, vai tauku līmenis asinīs.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt MicardisPlus**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Jums savas zāles ir jāuzglabā oriģināliepakojumā, lai tabletes sargātu no mitruma. Izņemiet MicardisPlus tableti no blistera vienīgi tieši pirms lietošanas.

Reizēm blistera ārējā kārtiņa starp blistera ligzdiņām atdalās no iekšējā slāņa. Šādā gadījumā nekādi pasākumi nav nepieciešami.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko MicardisPlus satur**

Aktīvās vielas ir telmisartāns un hidrohlortiazīds. Viena tablete satur 80 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliskā celuloze, povidons, sarkanais dzelzs oksīds (E 172), nātrija hidroksīds, nātrija cietes glikolāts (A tipa) un sorbīts (E 420).

### **MicardisPlus ārējais izskats un iepakojums**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletes ir sarkani baltas, iegarenas divslāņainas tabletes ar iegravētu uzņēmuma logo un kodu 'H8'.

MicardisPlus ir pieejams blisteros pa 14, 28, 56, 84 vai 98 tabletēm vai blisteros pa vienai devai (iekāojumā ir 28 x 1, 30 x 1 vai 90 x 1 tablete).

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

un

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania-Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grieķija

un

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími/Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletes telmisartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir MicardisPlus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MicardisPlus lietošanas
3. Kā lietot MicardisPlus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MicardisPlus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir MicardisPlus un kādam nolūkam to lieto

MicardisPlus ir divu aktīvo vielu, telmisartāna un hidrohlortiazīda, kombinācija vienā tabletē. Abas šīs vielas palīdz nodrošināt augsta asinsspiediena kontroli.

- Telmisartāns pieder zāļu grupai, ko sauc par angiotenzīna II receptoru antagonistiem. Angiotenzīns-II ir viela, kas veidojas Jūsu organismā un sašaurina asinsvadus, tādējādi paaugstinot Jūsu asinsspiedienu. Telmisartāns bloķē angiotenzīna II iedarbību, tas izsauc asinsvadu atslābināšanos, un Jūsu asinsspiediens pazeminās.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīda diurētiskiem līdzekļiem, kas veicinot urīna izdalīšanos, izraisa Jūsu asinsspiediena pazemināšanos.

Augsts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos. Dažos gadījumos tas var izraisīt sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspēju, insultu vai aklumu. Parasti pirms bojājumu parādīšanās nav augsta asinsspiediena simptomu, tādēļ nepieciešams regulāri mērīt asinsspiedienu, lai apstiprinātu, ka tas ir normas robežās.

**MicardisPlus lieto** augsta asinsspiediena (esenciālas hipertensijas) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediena pietiekamu kontroli nav iespējams nodrošināt, lietojot tikai MicardisPlus 80/12.5 mg vai pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole panākta ar atsevišķu telmisartāna un hidrohlortiazīda lietošanu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms MicardisPlus lietošanas

**Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir alerģija pret hidrohlortiazīdu vai kādām citām sulfonamīdu grupas zālēm
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Ieteicams izvairīties no MicardisPlus lietošanas arī grūtniecības sākumā- skatīt apakšpunktu par grūtniecību)
- ja Jums ir smaga aknu patoloģija, piemēram, holestāze vai žultsceļu aizsprostojums (traucēta žults izdalīšanās no aknām un žultspūšļa) vai kāda cita smaga aknu slimība
- ja Jums ir smaga nieru slimība



- ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka Jūsu asinīs ir zems kālija vai augsts kalcija līmenis, kas ārstēšanas gaitā neuzlabojas
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, informējiet savu ārstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms MicardisPlus lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijis kāds no turpmāk nosauktajiem stāvokļiem vai slimībām:

- Zems asinsspiediens (hipotensija), ko var būt izraisījusi dehidratācija (pārlieks ūdens zudums no organisma) vai sāļu deficīts sakarā ar diurētisko līdzekļu lietošanu, diēta ar mazu sāls saturu, caureja, vemšana vai hemodialīze
- Nieru slimība vai nieru transplantāts
- Nieru artēriju stenoze (vienu vai abas nieres apgādājošo asinsvadu sašaurinājums)
- Aknu slimība
- Sirds darbības traucējumi
- Diabēts
- Podagra
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asins minerālvielu līdzsvara traucējumiem)
- Sistēmiska *lupus erythematosus* (to sauc arī par “vilkēdi” jeb SLE) – slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam
- Aktīvā viela hidrohloriazīds var izraisīt neparastu reakciju, kas rada pasliktinātu redzi un sāpes acīs. Šos simptomus var izraisīt šķidruma uzkrāšanās acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums) vai paaugstināts acs spiediens, un tie var attīstīties stundu līdz nedēļu laikā pēc MicardisPlus uzsākšanas. Ja to neārstē, var rasties neatgriezenisks redzes bojājums
- Ja Jums ir bijis ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums. Ārstēšana ar hidrohloriazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. MicardisPlus lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību.

Konsultējieties ar ārstu pirms MicardisPlus lietošanas:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi;
  - aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkcijas, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos”.
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. MicardisPlus lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat šajā periodā (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Hidrohloriazīda lietošana Jūsu organismā var izraisīt elektrolītu līdzsvara traucējumus. Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu tipiskie simptomi ir sausums mutē, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša (šķebināšana), vemšana, muskuļu noguruma sajūta un patoloģiski paātrināta sirdsdarbība (vairāk nekā 100 sitieni minūtē). Ja Jums ir kāda no minētajām parādībām, pastāstiet par to savam ārstam.

Jums jāpastāsta savam ārstam arī, ja Jums ir paaugstināta ādas jutība pret saules starojumu ar saules apdeguma simptomiem (piemēram, apsārtumu, niezi, pietūkumu, čūlām), kas rodas ātrāk nekā parasti.

Ķirurģiskas operācijas vai anestēzijas gadījumā Jums savam ārstam ir jāpastāsta, ka lietojat MicardisPlus.

Melnādaiņiem pacientiem MicardisPlus asinsspiedienu samazinošā efektivitāte var būt zemāka.

## **Bērni un pusaudži**

MicardisPlus lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

## **Citas zāles un MicardisPlus**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāsamazina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums kādu zāļu lietošana var būt jāpārtrauc. Minētais īpaši attiecas uz turpmāk nosauktajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar MicardisPlus:

- Litiju saturošas zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kuru lietošana ir saistīta ar zemu kālija līmeni asinīs (hipokaliēmiju), piemēram, citi diurētiskie (urīndzenošie) līdzekļi, caurejas līdzekļi (piemēram, rīcineļļa), kortikosteroīdi (piemēram, prednizons), AKTH (hormons), amfotericīns (pretsēnīšu līdzeklis), karbenoksolons (lieto pret čūlām mutes dobumā) un penicilīna G nātrija sāls (antibiotisks līdzeklis), kā arī salicilskābe un tās atvasinājumi.
- Zāles, kuru lietošana var paaugstināt kālija līmeni asinīs, tādas kā kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kālija piedevas, kāliju saturošie sāls aizvietotāji, AKE inhibitori, ciklosporīni (imūnsistēmu nomācošas zāles) un citas zāles, piemēram, heparīna nātrija sāls (antikoagulants).
- Sirds zāles (piemēram, digoksīns), kuru darbību ietekmē kālija līmeņa serumā izmaiņas vai zāles Jūsu sirds ritma kontrolei (piemēram, hinidīns, disopiramīds, amiodarons, sotalols), zāles garīgo slimību ārstēšanai (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns vai levomepromazīns) un citas zāles (piemēram, sparfloksacīns, pentamidīns) vai zāles alerģisku reakciju ārstēšanai (piemēram, terfenadīns).
- Zāles cukura diabēta ārstēšanai (insulīns vai iekšķīgi lietojamas zāles, piemēram, metformīns).
- Holestiramīns un holestipols, zāles tauku līmeņa asinīs samazināšanai.
- Zāles, kas paaugstina asinsspiedienu, piemēram, noradrenālīns.
- Muskuļus atslābinošas zāles, piemēram, tubokurarīns.
- Kalciju saturoši līdzekļi un/vai D vitamīna piedevas.
- Antiholīnērgiskas zāles (zāles, kuras lieto dažādu traucējumu ārstēšanai, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, kustību traucējumu, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības un kā anestēzijas līdzekli) tādas kā atropīns un biperidēns.
- Amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai un arī vīrusu izraisītu dažu slimību ārstēšanai un profilaksei).
- Citas zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, kortikosteroīdi, pretsāpju līdzekļi (piemēram, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)), pretvēža līdzekļi, zāles pret podagru vai artrītu.
- Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet MicardisPlus šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Digoksīns.

MicardisPlus lietošana var pastiprināt citu zāļu vai zāļu ar asinsspiediena mazinošās iedarbības potenciālu (piem. baklofēns, amifostīns) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Turklāt, zemu asinsspiedienu var sekmēt alkohols, barbiturāti, narkotikas vai antidepresanti.

Jūs to variet novērot kā reiboni pieceļoties. Gadījumā, ja MicardisPlus lietošanas laikā ir jāpielāgo šo citu zāļu deva, Jums ir jākonsultējas ar savu ārstu.

MicardisPlus iedarbība var kļūt vājāka, ja lietojat NPL (nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, aspirīnu vai ibuprofēnu).

## **MicardisPlus kopā ar uzturu un alkoholu**

Jūs varat lietot MicardisPlus ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Izvairieties no alkohola lietošanas, ja neesat konsultējies ar ārstu. Alkohols var pastiprināt asinsspiediena pazemināšanos un/vai pastiprināt reiboni un ģībšanas sajūtu.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt MicardisPlus lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot MicardisPlus ar citām zālēm. MicardisPlus lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

### Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. MicardisPlus lietošana nav ieteicama mātēm bērna barošanas laikā ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem MicardisPlus lietošanas laikā ir reibonis un noguruma sajūta. Ja Jums ir reibonis vai noguruma sajūta, transportlīdzekļus nevadiet un ar iekārtām nestrādājiet.

## **MicardisPlus satur piena cukuru (laktozi) un sorbītu.**

Ja Jūs nepanesat kādus cukura veidus, pirms lietojat MicardisPlus, konsultējieties ar savu ārstu.

## **3. Kā lietot MicardisPlus**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Centieties ieņemt tableti vienā un tai pašā dienas laikā. MicardisPlus var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot nedaudz ūdens vai cita bezalkoholiska dzēriena. Tas ir svarīgi, ka lietojat MicardisPlus katru dienu, kamēr vien Jūsu ārsts nav norādījis savādāk.

Ja Jums ir aknu funkcijas traucējumi, parasti dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg/12,5 mg.

### **Ja esat lietojis MicardisPlus vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs nejauši esat lietojis par daudz tablešu, Jums var rasties pazemināta asinsspiediena simptomi un ātra sirdsdarbība. Ir ziņojumi arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, vemšanu, samazinātu nieru funkciju, ieskaitot nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda iedarbības rezultātā iespējama nozīmīga asinsspiediena pazemināšanās un zems kālija līmenis asinīs, kas var izpausties kā slikta dūša, miegainība un muskuļu krampji un/vai neregulāra sirdsdarbība saistībā ar vienlaicīgu zāļu (tādu kā *digitalis* (uzpirkstītes) vai dažu antiaritmisko zāļu) lietošanu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu vai tuvākās ārstniecības iestādes pirmās palīdzības nodaļu.

### **Ja esat aizmirsis lietot MicardisPlus**

Ja esat aizmirsis ieņemt tableti, lūdzu, neuztraucieties! Lietojiet kārtējo devu, tiklīdz atceraties un turpiniet kā iepriekš. Ja neesat tableti lietojis visu dienu, ieņemiet to nākošajā dienā sev ierastajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās zāļu devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:**

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība šādos gadījumos:

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska), pūslīšu veidošanās uz ādas un ādas augšējā slāņa lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze); šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem) vai ar nezināmu biežumu (toksiska epidermas nekrolīze), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt MicardisPlus gadījumā.

##### **MicardisPlus iespējamās blakusparādības:**

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):  
reibonis.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
zems kālija līmenis asinīs, trauksme, ģibonis (sinkope), tirpšanas sajūta (parestēzija), griešanās sajūta (vertigo), ātra sirdsdarbība (tahikardija), sirds ritma traucējumi, zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena samazināšanās piecēloties, apgrūtināta elpošana (aizdusa), caureja, sausums mutē, flatulence, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, muskuļu sāpes, erektilā disfunkcija (nespēja panākt vai uzturēt erekciju), sāpes krūtīs un paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
plaušu iekaisums (bronhīts), sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasināšanās (slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam un izsauc locītavu sāpes, ādas izsitumus un drudzi), rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, nomākts garastāvoklis (depresija), iemigšanas grūtības (bezmiegs), traucēta redze, apgrūtināta elpošana, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gremošanas traucējumi), slikta dūša (vemšana), kuņģa iekaisums (gastrīts), aknu darbības izmaiņas (japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību), ādas apsārtums (eritēma), alerģiskas reakcijas, piemēram, nieze vai izsitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, locītavu sāpes (artralģija) un ekstremitāšu sāpes, muskuļu krampji, gripai līdzīga slimība, sāpes, zems nātrija līmenis, paaugstināts kreatinīna, aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

Nevēlamas reakcijas par katru no sastāvdaļām ir arī potenciālās MicardisPlus blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

##### **Telmisartāns**

Pacientiem, kuri lieto tikai telmisartānu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
augšējo elpceļu infekcija (piemēram, rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, iesnas), urīnceļu infekcijas, sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis, lēna sirdsdarbība (bradikardija), nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja, vājums, klepus.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
Mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija), nopietnas alerģiskas reakcijas (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija, zāļu izraisīti izsitumi), pazemināts cukura līmenis asinīs (diabēta pacientiem), kuņģa darbības traucējumi, ekzēma (ādas bojājums), artroze, cīpslu iekaisums, pazemināts hemoglobīna (asins olbaltums) līmenis, miegainība.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):  
progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība)\*\*

\* Tas varēja notikt sagādīšanās pēc vai var būt saistīts ar vēl nezināmu mehānismu.

\*\* Progresējoši plaušu audu bojājumu gadījumi ir novēroti telmisartāna lietošanas laikā. Tomēr cēloniska saistība ar telmisartānu nav atzīta.

### **Hidrohlortiazīds**

Pacientiem, kuri lieto tikai hidrohlortiazīdu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):  
slikta dūša, zems magnija līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):  
trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kas palielina asiņošanas risku vai zilumu veidošanās risku (asiņošanas izraisīti mazi violeti-sarkani punktiņi ādā vai citos audos), augsts kalcija līmenis asinīs, galvassāpes.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):  
palielināts pH (traucēts skābju-sārņu līdzsvars) zema hlorīdu līmeņa asinīs dēļ.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):  
siekalu dziedzeru iekaisums, ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), asins šūnu skaita samazināšanās (vai pat trūkums), tostarp arī asins sarkano un balto šūnu skaita samazināšanās, smagas alerģiskas reakcijas, (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija), vājāka apetīte vai tās zudums, nemiers, reibonis, neskaidra redze vai dzeltens redzes lauka fons, redzes pasliktināšanās un sāpes acīs (iespējamās pazīmes, kas liecina par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslēnes izvīdums), vai akūtas miopijas vai akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes), asinsvadu iekaisums (nekrotizējošs vaskulīts), aizkuņģa dziedzeru iekaisums, kuņģa darbības traucējumi, dzeltena āda un/vai acu krāsa (dzelte), *lupus* līdzīgs sindroms (stāvoklis, kas atdarina sistēmisko sarkano vilkēdi, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam), ādas patoloģijas (piemēram, ādas asinsvadu iekaisums) un pastiprināta jutība pret gaismu, izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis (daudzformu eritēmas iespējamās pazīmes), vājums, nieru iekaisums vai to funkcijas traucējumi, glikoze urīnā (glikozūrija), drudzis, traucēts elektrolītu līdzsvars, augsts holesterīna līmenis asinīs, samazināts asiņu tilpums, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, grūti kontrolējams glikozes līmenis asinīs/urīnā cukura diabēta pacientiem, vai tauku līmenis asinīs.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt MicardisPlus**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Jums savas zāles ir jāuzglabā oriģināliepakojumā, lai tabletes sargātu no mitruma. Izņemiet MicardisPlus tableti no blistera vienīgi tieši pirms lietošanas.

Reizēm blistera ārējā kārtiņa starp blistera ligzdiņām atdalās no iekšējā slāņa. Šādā gadījumā nekādi pasākumi nav nepieciešami.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko MicardisPlus satur**

Aktīvās vielas ir telmisartāns un hidrohlortiazīds. Viena tablete satur 80 mg telmisartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliskā celuloze, povidons, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), nātrijs hidroksīds, nātrijs cietes glikolāts (A tipa) un sorbīts (E 420).

### **MicardisPlus ārējais izskats un iepakojums**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletes ir dzeltenas baltas, iegarenas divslāņainas tabletes ar iegravētu uzņēmuma logo un kodu 'H9'.

MicardisPlus ir pieejams blisteros pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm vai blisteros pa vienai devai (iekājumā ir 28 x 1, 30 x 1 vai 90 x 1 tablete).

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

un

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania-Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grieķija

un

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími/Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.