

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati, mis on võrdne 107 mg veevaba laktoosiga.

Üks tablett sisaldab 169 mg sorbitooli (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati, mis on võrdne 107 mg veevaba laktoosiga.

Üks tablett sisaldab 338 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid

Pikliku kujuga kahekihilised punast ja valget värvi 5,2 mm pikkused tabletid, millele on graveeritud firma logo ja kood „H4“.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid

Pikliku kujuga kahekihilised punast ja valget värvi 6,2 mm pikkused tabletid, millele on graveeritud firma logo ja kood „H8“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

MicardisPlus fikseeritud annuste kombinatsioon (40 mg telmisartaani/12,5 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazide*, HCTZ) ja 80 mg telmisartaani/12,5 mg HCTZ-d) on näidustatud täiskasvanutele, kellel telmisartaan üksinda ei ole vererõhu langetamiseks piisavalt efektiivne.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fikseeritud annustega kombinatsiooni tuleb manustada patsientidele, kellel vererõhk ei allu telmisartaani monoterapiale. Enne fikseeritud annustega kombinatsioonile üleminekut soovitatakse

kummagi komponendi annust eraldi individuaalselt kohandada. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib kaaluda vahetut üleminekut monoteraapialt fikseeritud kombinatsioonile.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei allu vajalikul määral ravile Micardis 40 mg-ga.
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei allu vajalikul määral ravile Micardis 80 mg-ga.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kogemused kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidega on vähesed, kuid neerudega seotud kõrvaltoimeid ei ole tekkinud ja annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Neerufunktsiooni soovitatakse ravi ajal perioodiliselt kontrollida (vt lõik 4.4). Hüdroklorotiasiidisalduse tõttu on fikseeritud annustega kombinatsioon raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Telmisartaani ei saa verest hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb MicardisPlus'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani puhul ei tohi ravimi annus olla suurem kui 40 mg üks kord ööpäevas. Fikseeritud annustega kombinatsioon on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

MicardisPlus'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

MicardisPlus'i tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, need tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga. MicardisPlus'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablettide hügroskoopsuse tõttu tuleb MicardisPlus'i hoida suletud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus mis tahes toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidi teiste derivaatide suhtes (kuna ravimpreparaat HCTZ on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), anuuria.
- Ravile raskesti alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.

Telmisartaani/HCTZ samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori blokaatoriga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on

tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega kohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaani/HCTZ-d ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb kolestaas, sapiteede obstruktiivne haigus või raske maksapuudulikkus (vt lõik 4.3), sest telmisartaan eritub peamiselt sapiga. Neil patsientidel kaasneb tõenäoliselt telmisartaani hepaatilise kliirensi aeglustumine.

Lisaks tuleb telmisartaani/HCTZ-d kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus telmisartaani/HCTZ kasutamisega maksakahjustusega patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarterite stenoosiga patsientidel või juhtudel, kui patsiendil on stenoseerunud ainsa funktsioneeriva neeru arter, on reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutavate ravimpreparaatide kasutamisel suurenenud raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk.

Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Telmisartaani/HCTZ-d ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Puuduvad kogemused telmisartaani/HCTZ manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel on telmisartaani/HCTZ kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi happesisaldust. Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidega seostatav asoteemia.

Telmisartaani ei saa verest hemofiltratsiooni teel eemaldada ja see ei ole dialüüsitav.

Vedeliku- ja/või naatriumivaegusega patsiendid

Patsientidel, kellel on vedeliku- ja/või naatriumivaegus nt intensiivse diureetilise ravi, keedusoola tarvitamise piirangu, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimese annuse manustamist. Enne MicardisPlus'iga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid, eriti vedeliku- ja/või naatriumivaegus, korrigeerida.

HCTZ kasutamisel on täheldatud üksikuid hüponatreemia juhte, millega kaasnesid neuroloogilised sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorientatsioon, apaatia).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonkonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (südame raske paispuudulikkusega või põhihaigusena neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavad ravimpreparaatide kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria, harva ka ägedat neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise teel. Seetõttu ei ole telmisartaani/HCTZ kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, tuleb aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientidega olla eriti ettevaatlik.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidiga ravi võib halvendada glükoositaluvust, kuid diabeediga patsientidel, kes saavad insuliini või diabeedivastast ravi ja telmisartaani, võib esineda hüpoglükeemiat. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaaluda vere glükoosisisalduse jälgimist ning vastava näidustuse korral võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidiga ravi ajal võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumidega raviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist, kuid ravimpreparaadis sisalduva 12,5 mg hüdroklorotiasiidi annuse korral teatati minimaalsetest toimetest või need puudusid. Mõnedel tiasiididega ravitavatel patsientidel võib esineda hüperurikeemiat või ilmned podagra.

Elektrolüütide tasakaalu häire

Nii nagu kõigil diureetilist ravi saavatel patsientidel, tuleb kindlate ajavahemike järel perioodiliselt määrata elektrolüütide sisaldust seerumis.

Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (sh hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häirest hoiatavateks sümptomiteks on suukuivus, janu, astenia, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või -krampid, lihasevähim, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired nagu iiveldus või oksendamine (vt lõik 4.8).

- Hüpokaleemia

Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib hüpokaleemia tekkida, võib samaaegne ravi telmisartaaniga vähendada diureetikumi esile kutsutud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia tekkerisk on suurem patsientidel, kes põevad maksatsirroosi, kellel on rohke diurees, kes saavad suu kaudu ebapiisavalt elektrolüüte, ja patsientidel, keda ravitakse samaaegselt kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

- Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna ravimpreparaadis sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptorite blokaatorina. Ehkki telmisartaani/HCTZ-ga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärt hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskiteguriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja diabeet. Samaaegselt telmisartaani/HCTZ-ga tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid manustada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüpokloreemiline alkaloos

Kloriidi defitsiit on tavaliselt kerge ega vaja üldiselt ravi.

- Hüperkaltseemia

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kaltsiumisisalduse vahelduvat ja vähest suurenemist seerumis, ilma et esineks teadaolevat kaltsiumiainevahetuse häiret. Märkimisväärne hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni analüüside teostamist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

- Hüpomagneeseemia

On ilmnenu, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tagajärjeks võib olla hüpomagneeseemia (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

On täheldatud, et nagu kõik teised angiotensiin II retseptori blokaatorid, on telmisartaan ilmselt vererõhku alandava toime osas musta nahavärvusega patsientidel vähem efektiivne. Võimalikuks

põhjuseks võib olla sagedamini esinev vähenenud reniinisaldus mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

Südame isheemiatõbi

Nagu kõigi teiste antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib vererõhu liigne alandamine telmisartaaniga põhjustada isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel müokardiinfarkti või insulti.

Üldised

Ülitundlikkusreaktsioonid HCTZ-le võivad esineda vaatamata sellele, kas patsiendil esineb anamneesis ülitundlikkus või bronhiaalastma või mitte, kuid need on tõenäolisemad vastava anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide, s.h HCTZ, kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemisest või aktiveerumisest.

Tiasiiddiureetikumide manustamisega seoses on teatatud fotosensibilisatsiooni reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui fotosensibilisatsiooni reaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui peetakse vajalikuks diureetikumi taasmanustamist, soovitatakse kaitsta päikesevalguse või kunstliku ultraviolet-A-kiirgusega kokkupuutuvait kehapiirkondi.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomiteks on muu hulgas ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tüüpiliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletud nurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemise kaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidiga ravi võimalikult kiire lõpetamine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vaja olla kaaluda koheste medikamentoose või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskitegur võib olla muu hulgas sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia anamneesis.

Mittemelanoomne nahavähk

Taani riiklikul vähiregistril põhinevas kahes epidemioloogilises uuringus tuvastati HCTZ suureneva kumulatiivse ekspositsiooni korral mittemelanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla HCTZ fotosensibiliseeriv toime (vt lõik 4.8).

HCTZ-d võtvaid patsiente peab teavitama mittemelanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kohe teatada kõikidest kahtlastest nahakahjustustest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama võimalikke ennetusmeetmeid, nt kokkupuute piiramist päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kokkupuute korral piisava kaitse kasutamist. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh võib-olla tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientidel, kellel on varem esinenud mittemelanoomne nahavähk, võib olla vaja hüdroklorotiasiidiga ravi jätkamist hoolikalt kaaluda (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidide võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidide võtmist. Alguses on sümptomiteks muu hulgas düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb ravi MicardisPlus'iga lõpetada ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidide ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidide võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori blokaatorite kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole

angioödeem, tuleb telmisartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sorbitool

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid sisaldavad 169 mg sorbitooli ühes tabletis.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid sisaldavad 338 mg sorbitooli ühes tabletis. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumis liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat suurenemist. Harvadel juhtudel on sellest teatatud ka angiotensiin II retseptori blokaatorite (sh telmisartaani/HCTZ) koosmanustamisel. Liitiumi ja telmisartaani/HCTZ samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Ravimpreparaadid, mida seostatakse kaaliumikaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumbensüülpenitsilliin, salitsüülhape ja selle derivaadid)

Kui neid toimeaineid tuleb ordineerida koos HCTZ-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumisisaldust plasmas. Need ravimid võivad suurendada HCTZ toimet plasma kaaliumisisaldusele (vt lõik 4.4).

Jodeeritud kontrastained

Diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb neerufunktsiooni ägeda puudulikkuse risk, eriti jodeeritud kontrastainete suurte annuste kasutamise korral. Enne jodeeritud kontrastainete kasutamist on vajalik rehidratsioon.

Ravimpreparaadid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust või esile kutsuda hüperkaleemiat (nt AKE inhibiitorid, kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid,

kaaliumisisaldusega soolaasendajad, tsüklosporiin või muud ravimpreparaadid, nt naatriumhepariin) Kui neid ravimpreparaate tuleb ordineerida koos HCTZ-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumisisaldust plasmas. Lähtuvalt kogemustest, mis on saadud teiste reniin-angiotensiinsüsteemi pärssivate ravimite kasutamisest, võib nimetatud ravimpreparaatide samaaegne kasutamine tekitada seerumis kaaliumisisalduse suurenemist ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaalu häire

Seerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui telmisartaani/HCTZ-d manustatakse samaaegselt ravimpreparaatidega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaalu häired (nt sörmkübaraglükosiidid, antiarütmikumid) ja *torsade de pointes*'i indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i soodustavaks teguriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);

- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin IV).

Sõrmkübaraglükosiidid

Tiasiidide esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneesiumia soodustab digitaalsest põhjustatud arütmiate teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni mediaanväärtuste suurenemist plasmas vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaaniga ravi alustamisel, kohandamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini sisaldust plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega võrreldes RAAS-ile toimet avaldavate ravimite monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimpreparaadid (suukaudsed ravimid ja insuliin)

Vajalikuks võib osutada diabeedivastase ravimi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Metformiin

Metformiini tuleb kasutada ettevaatusega: esineb võimalikust HCTZ-ga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest põhjustatud piimhappeatsidoosi risk.

Sapphappeid siduvad vaigud kolestüramiin ja kolestipool

Anioonvahetajavaigud takistavad HCTZ imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVR-id (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVR-id) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori blokaatorite antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel vähenenud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori blokaatorite ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda, sh areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni manustamisel olla ettevaatlik, eriti eakate puhul. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke manustada ning kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC₀₋₂₄ (plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala, *area under the plasma concentration-time curve*) ja C_{max} (max kontsentratsioon, *max concentration*) suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

Vasopressoorseid amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressoorsete amiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

HCTZ võib võimendada mittedepolariseerivate perifeersete müorelaksantide toimet.

Podagra ravis kasutatavad ravimpreparaadid (nt probenetsiid, sulfiinpüraasoon ja allopurinool)
Kuna HCTZ võib põhjustada kusi happesalduse suurenemist seerumis, siis võib vajalikuks osutuda urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib suurendada allopurinooli põhjustatavate ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

Kaltsiumisoolad

Eritumise vähenemisest tulenevalt võivad tiasiiddiureetikumid suurendada kaltsiumisisaldust seerumis. Juhul kui on vaja ordineerida täiendavalt kaltsiumi või kaltsiumi säästvaid ravimpreparaate (nt ravi D-vitamiiniga), tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ning kaltsiumi annust vastavalt kohandada.

β-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada β-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ained (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades seedetrakti motoorikat ja aeglustades mao tühjenemist.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete riski.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimpreparaatide renaalset eritumist ning võimendada nende müelosupressiivseid toimeid.

Farmakoloogilistele omadustele tuginedes võib oletada, et järgmised ravimpreparaadid potentseerivad kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh telmisartaani, hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin. Lisaks võivad alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei ole soovitatav kasutada raseduse esimese trimestri ajal (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori blokaatorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusriski kohta pärast ekspositsiooni AKE inhibiitoritele raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplik. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori blokaatoritega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori blokaatoritega peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega kohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega võib raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud ekspositsioon angiotensiin II retseptori blokaatoritele, soovatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori blokaatoreid, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni suhtes jälgida (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

HCTZ kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomkatseid on tehtud ebapiisavalt. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. HCTZ farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada feto-platsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusturse, rasedushüpertensiooni ega preeklampsia raviks, kuna esineb plasmaruumala vähenemise ja platsentaarse hüperfusiooni risk, millega ei kaasne haiguse leevenemine.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ühtki muud ravi ei saa kasutada.

Imetamine

Kuna puudub informatsioon telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta imetamise ajal ei ole soovitatav telmisartaani/HCTZ-d kasutada, vaid eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei ole soovitatav telmisartaani/HCTZ-d kasutada. Telmisartaani/HCTZ kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult väikesed.

Fertiilsus

Fikseeritud annustega kombinatsiooni ega üksikute komponentidega ei ole inimestel fertiilsusuuringuid tehtud.

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud telmisartaanil ega HCTZ-l mingeid toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MicardisPlus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Antihüpertensiivse raviga, nt telmisartaani/HCTZ kasutamisega, võivad mõnikord kaasneda pearinglus, sünnikoop või peapööritus.

Nende kõrvaltoimete esinemise korral peavad patsiendid hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest, nt autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime on pearinglus. Harva võib esineda raske angioödeem ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus 1471 patsiendil, kellele manustati kas telmisartaani koos HCTZ-ga (835) või ainult telmisartaani (636), täheldati telmisartaanil/HCTZ-l ligikaudu samasugust kõrvaltoimete üldist esinemissagedust kui telmisartaanil. Kõrvaltoimete sõltumist annusest ei tõestatud ning need ei omanud mingit seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes teatatud ning telmisartaani ja HCTZ kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud organsüsteemide järgi. Telmisartaani/HCTZ-ga ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Iga üksiku komponendi puhul varem teatatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka MicardisPlus'i kasutamisel, isegi kui neid selle ravimi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete (MedDRA) tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		MicardisPlus	Telmisartaan ^a	Hüdroklorotiasiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	sepsis, sh letaalse lõppega		harv ²	
	bronhiit	harv		
	farüngiit	harv		
	sinusiit	harv		
	ülemiste hingamisteede infektsioon		aeg-ajalt	
	kuseteede infektsioon		aeg-ajalt	
	tsüstiit		aeg-ajalt	
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	mittemelanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)			teadmata ²
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia		aeg-ajalt	
	eosinofiilia		harv	
	trombotsütopeenia		harv	harv
	trombotsütopeeniline purpur			harv
	aplastiline aneemia			teadmata
	hemolüütiline aneemia			väga harv
	luuüdi puudulikkus			väga harv
	leukopeenia			väga harv
	agranulotsütoos			väga harv
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon		harv	
	ülitundlikkus		harv	väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia	aeg-ajalt		väga sage
	hüperurikeemia	harv		sage
	hüponatreemia	harv	harv	sage
	hüperkaleemia		aeg-ajalt	
	hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)		harv	
	hüpomagneseemia			sage
	hüperkaltseemia			harv
	hüpokloreemiline alkaloos			väga harv
	söögiisu vähenemine			sage
	hüperlipideemia			väga sage
	hüperglükeemia			harv
	ebapiisav ravivastus diabeedi korral			harv
Psühhiaatrilised häired	ärevus	aeg-ajalt	harv	
	depressioon	harv	aeg-ajalt	harv

	unetus	harv	aeg-ajalt	
	unehäired	harv		harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage		harv
	sünnikoop	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	paresteesia	aeg-ajalt		harv
	unetus		harv	
	peavalu			harv
	nägemishäire	harv	harv	harv
Silma kahjustused	hägune nägemine	harv		
	äge suletud nurga glaukoom			teadmata
	soonkesta efusioon			teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	peapööritus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
Südame häired	tahhükardia	aeg-ajalt	harv	
	arütmia	aeg-ajalt		harv
	bradükardia		aeg-ajalt	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	ortostaatiline hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	nekrotiseeruv vaskuliit			väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	respiratoorne distress	harv		väga harv
	pneumoniit	harv		väga harv
	kopsuturse	harv		väga harv
	köha		aeg-ajalt	
	interstitsiaalne kopsuhaigus		väga harv ^{1, 2}	
	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)			väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	suukuivus	aeg-ajalt	harv	
	meteorism	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	kõhuvalu	harv	aeg-ajalt	
	kõhukinnisus	harv		harv
	düspepsia	harv	aeg-ajalt	
	oksendamine	harv	aeg-ajalt	sage
	gastriit	harv		
	ebamugavustunne maos		harv	harv
	iiveldus			sage
	pankreatiit			väga harv
Maksa- ja sapiteede häired	ebanormaalne maksafunktsioon / maksahäire	harv ²	harv ²	
	ikterus			harv
	kolestaas			harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	angioödeem (sh letaalse lõppega)	harv	harv	
	erüteem	harv	harv	
	sügelus	harv	aeg-ajalt	
	lööve	harv	aeg-ajalt	sage
	liighigistamine	harv	aeg-ajalt	
	urtikaaria	harv	harv	aeg-ajalt
	ekseem		harv	
	ravimlööve		harv	
	toksiline nahalööve		harv	
	luupusetaoline sündroom			väga harv

	fotosensibilisatsiooni reaktsioonid			harv
	epidermise toksiline nekrolüüs			väga harv
	multiformne erüteem			teadmata
Lihaste, luustiku, side- ja luukoe kahjustused	seljavalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	lihasekrampid (krampid jalgades)	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
	lihasevalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	liigesevalu	harv	harv	
	jäsemevalu (jalavalu)	harv	harv	
	kõõlusevalu (kõõlusepõletikule sarnanevad sümptomid)		harv	
	süsteemne erütematoosne luupus	harv ¹		väga harv
Neerude ja kuseteede häired	neerukahjustus		aeg-ajalt	teadmata
	äge neerupuudulikkus		aeg-ajalt	aeg-ajalt
	glükosuuria			harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	erektsioonihäire	aeg-ajalt		sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	valu rinna piirkonnas	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	gripitaoline haigus	harv	harv	
	valu	harv		
	asteenia (nõrkus)		aeg-ajalt	teadmata
	palavik			teadmata
Uuringud	kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	aeg-ajalt	harv	
	kreatiini kontsentratsiooni suurenemine veres	harv	aeg-ajalt	
	kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	harv	harv	
	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	harv	harv	
	hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemine		harv	

¹ Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel.

² Lisateave vt allolevad lõigud.

^a Kõrvaltoimed esinesid ühesuguse sagedusega nii telmisartaaniga ravitud kui ka platseebot saanud patsientidel. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus telmisartaani (41,4%) ja platseebo (43,9%) korral tavaliselt võrreldav. Eespool loetletud kõrvaltoimed on kogutud kõigist kliinilistest uuringutest, mis hõlmasid patsiente, keda raviti hüpertensiooni tõttu telmisartaaniga, või vähemalt 50-aastaseid patsiente, kel esines kardiovaskulaarsete atakkide suur tekkerisk.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire

Enamik turuletulekujärgselt teatatud ebanormaalse maksafunktsiooni/maksahäire juhte seoses telmisartaaniga esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Sepsis

Uuringus PROFESS täheldati telmisartaani puhul sepsise esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga. See tähelepanek võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, mis olid ajalises seoses telmisartaani kasutamisega. Põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogilistest uuringutest saadaolevate andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost HCTZ kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Soole angioödeem

Pärast angiotensiini II retseptori blokaatorite kasutamist on teatatud soole angioödeemi juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Seoses telmisartaani üleannustamisega inimestel on andmed piiratud. HCTZ eemaldatavuse määra hemodialüüsi teel ei ole kindlaks tehtud.

Sümptomid

Telmisartaani üleannustamine avaldus peamiselt hüpotensiooni ja tahhükardiana. Samuti on teatatud bradükardiast, pearinglusest, oksendamisest, kreatiini kontsentratsiooni suurenemisest seerumis ning ägedast neerupuudulikkusest. HCTZ üleannustamisega seostatakse elektrolüütide vähesust (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenev hüpovoleemia. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasekrampe ja/või sõrmkübaraglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega seostatava arütmia võimendumist.

Ravi

Telmisartaani ei saa eemaldada hemofiltratsiooni teel ja see ei ole dialüüsitav. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ravi oleneb sellest, kui kaua aega on manustamisest möödunud, ja sümptomite raskusest. Soovitavateks ravimeetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise ravis võib abi olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb jälgida seerumi elektrolüütide- ja kreatiniinisaldust. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient seliliasendisse panna ning taastada kiiresti sooladesisaldus ja vedelikumaht.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA07

MicardisPlus on angiotensiin II retseptori blokaatori telmisartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende komponentide kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime ning see alandab vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent üksi. MicardisPlus'i terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsub esile vererõhu efektiivse ja sujuva alanemise.

Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori 1. alatüübi (AT₁) blokaator. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema

seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptorite suhtes. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁ retseptoritega. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, kaasa arvatud AT₂ ja teised vähemtuntud AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille kontsentratsioon telmisartaani toimet suureneb. Telmisartaan vähendab aldosteroonisisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri inimese vereplasmas reniini ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), s.o ensüümi, mis lagundab ka bradükiniini. Seetõttu ei eeldata, et see võimendab bradükiniini vahendatud kõrvaltoimeid.

Tervetele vabatahtlikele manustatuna inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II esile kutsutud vererõhu tõusu. Ravimi inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ja on mõõdetav kuni 48 tundi.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid avaldavad toimet elektrolüütide tagasiimendumise mehhanismidele neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu ekvivalentsetes kogustes. HCTZ diureetilise toime tulemusel väheneb plasma ruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi ja bikarbonaatide eritumine uriiniga ning väheneb kaaliumisisaldus seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokeerimise tõttu võib telmisartaani samaaegne manustamine peatada nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. HCTZ manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub ligikaudu 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

Farmakodünaamilised toimed

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Pärast telmisartaani esimese annuse manustamist avaldub antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Maksimaalne vererõhku alandav toime saabub tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja püsib ühtlaselt pikaajalise ravi jooksul. Ambulatoorsed vererõhu mõõtmise tulemused näitavad, et telmisartaani vererõhku alandav toime püsib pärast manustamist muutumatuna 24 tundi, kaasa arvatud viimased 4 tundi enne järgmist manustamist. Seda kinnitavad mõõtmised maksimaalse toime hetkel ja vahetult enne järgmise annuse manustamist (minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe oli platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes pärast telmisartaani 40 mg ja 80 mg annuse manustamist püsivalt üle 80%).

Hüpertensiooniga patsientidel alandab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate efektiivsusega (seda on tõestatud kliinilistes uuringutes, milles telmisartaani on võrreldud amlodipiini, atenolooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga).

Telmisartaaniga ravi järsul lõpetamisel taastub vererõhk mõne päevaga järk-järgult ravieelsele tasemele, ilma et esineks tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt kahte antihüpertensiivset ravimit, esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt harvemini kui AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Uuringus ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Jätkuv telmisartaani monoterapia ja ramipriiliga kombinatsioonravi globaalse tulemusnäitaja uuring) võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25 620 patsiendil, kes olid vähemalt 55-aastased ja kellel olid anamneesis südame isheemiatõbi, insult, transitoorne isheemiline atakk, perifeersete arterite haigus või 2. tüüpi diabeet, millega kaasneb lõpporgani tõendatud kahjustus (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete korral riskipopulatsioon.

Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest järgnevast ravirühmast – telmisartaan 80 mg (n = 8542), ramipriil 10 mg (n = 8576) või telmisartaani 80 mg ja ramipriili 10 mg kombinatsioon (n = 8502) – ning neid jälgiti keskmiselt 4,5 aasta jooksul.

Telmisartaani puhul ilmnes ramipriiliga samaväärne toime esmase koondtulemusnäitaja – kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu – esinemissageduse vähendamisele. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaani (16,7%) ja ramipriili (16,5%) ravirühmades sarnane. Riskitiheduste suhe oli telmisartaani ja ramipriili ravirühmade võrdlemisel 1,01 (97,5% CI (usaldusvahemik, *confidence interval*) 0,93...1,10; p-väärtus (mittehalvemus) = 0,0019 lubataval piiril 1,13). Üldsuresuse määr oli telmisartaaniga ravitud patsientidel 11,6% ja ramipriili puhul 11,8%.

Telmisartaan osutus sama efektiivseks kui ramipriil eelnevalt määratletud sekundaarse tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult [0,99 (97,5% CI 0,90...1,08), p-väärtus (mittehalvemus) = 0,0004]. Need olid esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study/Kardiaalsete lõpptulemuste preventiooni hindamise uuring), milles uuriti ramipriili toimet platseeboga võrreldes.

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid muidu samasuguste kaasamiskriteeriumide alusel nagu uuringus ONTARGET telmisartaan 80 mg (n = 2954) või platseebo (n = 2972) rühma, kusjuures mõlemat manustati lisaks standardravile. Keskmine jälgimise kestus oli 4 aastat ja 8 kuud. Statistiliselt olulist erinevust esmase koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduse osas ei leitud [15,7% telmisartaani ja 17,0% platseebo ravirühmades, riskitiheduste suhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Leiti tõendusmaterjali telmisartaani kasuks võrreldes platseeboga eelnevalt määratletud sekundaarse koondtulemusnäitaja osas (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult) osas [0,87 (95% CI 0,76...1,00; p = 0,048)]. Ei esinenud mingeid tõendeid, mis viitaksid kasule kardiovaskulaarse suuresuse osas (riskitiheduste suhe 1,03; 95% CI 0,85...1,24).

Köha ja angioödeemi täheldati telmisartaaniga ravitud patsientidel harvemini kui ramipriiliga ravitud patsientidel, samas kui hüpotensiooni täheldati sagedamini telmisartaaniga ravitute hulgas.

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu võrreldes ramipriili või telmisartaani monoterapiaga. Kardiovaskulaarne suuresus ja üldsuresus olid arvuliselt suuremad kombinatsiooni puhul. Lisaks oli kombinatsioonravi rühmas märkimisväärselt suurem hüperkaleemia, neerupuudulikkuse, hüpotensiooni ja süngoobi esinemissagedus. Seega ei ole telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

Uuringus „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes“ (Profülaktika raviskeem teise ajuinfarkti efektiivseks vältimiseks, PROFESS), millesse kaasati vähemalt 50-aastased patsiendid, kel oli hiljuti esinenud insult, täheldati telmisartaaniga ravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs. 0,49% [RR (*relative risk*, suhteline risk) 1,43 (95% CI 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsisejuhtude esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebot saavatel patsientidel (0,16%) [RR 2,07 (95% CI 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamisega seostatud sepsise suurenenud esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne praegu teadmata mehhanismiga.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/USA Veteranide ameti sponsitud uuring nefropaatia esinemisest diabeedi korral) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori blokaatoriga.

Uuring ONTARGET hõlmas südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haiguse või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustuse anamneesiga patsiente. Täpsem teave vt eespool lõik „Kardiovaskulaarne preventioon“.

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasuliku toime puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi seetõttu diabeetilise nefropaatiaga patsientidel samaaegselt kasutada.

Uuring ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Aliskireeni uuring 2. tüüpi diabeediga patsientidel, milles kasutati kardiovaskulaarseid ja neeruhaigusega seotud tulemusnäitajaid) oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptori blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult kõrvaltoimete riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhte oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajalisel ravil HCTZ-ga väheneb kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse risk.

Telmisartaani/HCTZ fikseeritud annustega kombinatsiooni toimed suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole praegu teada.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogilistest uuringutest saadaolevate andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost HCTZ kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt üldpopulatsiooni 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. HCTZ suure koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansisuhe oli basaalarakk-kartsinoomi puhul 1,29 (95% CI 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi puhul 3,98 (95% CI 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi puhul täheldati selget kumulatiivse annuse ja reaktsiooni seost. Teises uuringus näidati võimalikku seost huulevähi ja HCTZ-le ekspositsiooni vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga, kasutades riskirühma valimivõtu põhimõtet. Uuringus näidati kumulatiivse annuse ja reaktsiooni seost kohandatud šanssidesuhtega 2,1 (95% CI 1,7...2,6), suure kumulatiivse annuse (~25 000 mg) puhul šanssidesuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurima kumulatiivse annuse (~100 000 mg) puhul kohandatud šanssidesuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama MicardisPlus'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Näib, et tervetel inimestel ei mõjuta HCTZ ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani tippkontsentratsioon plasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%. Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral ligikaudu 6% ja 160 mg annuse korral ligikaudu 19%. Kolm tundi pärast manustamist on kontsentratsioonid plasmas sarnased, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või ilma. AUC väike vähenemine ei põhjusta eeldatavasti terapeutilise efektiivsuse vähenemist. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: pärast fikseeritud annustega kombinatsiooni suukaudset annust saavutatakse HCTZ tippkontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. HCTZ kumulatiivsel renaalse eritumise põhjal on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Telmisartaani näiv jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust.

Hüdroklorotiasiid seondub 64% ulatuses plasmavalkudega ja selle näiv jaotusruumala on $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast ^{14}C -märgistatud telmisartaani ühekordset annust moodustab glükuroniid ligikaudu 11% mõõdetud radioaktiivsusest plasmas. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis. Hüdroklorotiasiid inimesel ei metaboliseeru.

Eritumine

Telmisartaan: pärast ^{14}C -märgistatud telmisartaani intravenoosset või suukaudset manustamist eritus enamik annusest (> 97%) biliaarselt väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on kogukliirens plasmast > 1500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on > 20 tundi.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult muutumatu toimeaine kujul uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest eritub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250...300 ml/min. Hüdroklorotiasiidi eritumise lõplik poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaan: suukaudselt manustatud telmisartaani farmakokineetika on annuste vahemikus 20...160 mg mittelineaarne, kusjuures annuste suurenedes suureneb kontsentratsioon plasmas ($C_{\max}$ ja AUC) rohkem kui proportsionaalselt. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine eakatel ja noorematel patsientidel.

Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon plasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda suurem kui meestel. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. HCTZ kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt suurem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega, dialüüsi saavatel patsientidel täheldati väiksemat kontsentratsiooni plasmas. Neerupuudulikkusega uuritavatel seondub telmisartaan ulatuslikult plasmavalkudega ja seda ei saa dialüüsiga eemaldada. Eritumise poolväärtusaeg neerukahjustusega patsientidel ei muutunud. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on HCTZ eritumine aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kellel oli kreatiniini kliirens keskmiselt 90 ml/min, oli HCTZ eritumise poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt anefrilistel patsientidel on eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 34 tundi.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised uuringud näitasid maksakahjustusega patsientidel ravimi absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Eritumise poolväärtusaeg maksakahjustusega patsientidel ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes ohutusuuringutes, kus telmisartaani ja HCTZ kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjustanud annused, mis tekitasid plasmas ligikaudu samasugused kontsentratsioonid nagu annused kliinilises terapeutilises vahemikus, mingeid täiendavaid leide võrreldes nendega, mida oli täheldatud kummagi toimeaine manustamisel eraldi. Täheldatud toksikoloogilised leiud ei oma ilmselt mingit tähtsust inimese ravi seisukohast.

Toksikoloogilisteks leidudeks, mida teatakse hästi ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II retseptorite blokaatoritega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine), reniini aktiivsuse suurenemine plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust. Neid leide peetakse seotuks telmisartaani farmakoloogilise aktiivsusega.

Telmisartaani toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

Selgeid tõendeid teratogeense toime kohta ei täheldatud, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule, nagu väiksem kehakaal ja silmade hilinenud avanemine.

Telmisartaan ei näidanud *in vitro* uuringutes mutageensust ega olulist klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel. HCTZ-ga tehtud uuringud on mõnedes eksperimentaalsetes mudelites andnud ebakindlaid tõendeid genotoksilise ja kantserogeense toime kohta.

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K25)
Punane raudoksiid (E172)
Naatriumhüdroksiid
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblistrid (PA/Al/PVC/Al või PA/PA/Al/PVC/Al). Üks blister sisaldab 7 või 10 tabletti.

Pakendi suurused:

- blister 14, 28, 56, 84 või 98 tabletiga või
- perforeeritud üksikannuselised blistrid 28×1 , 30×1 või 90×1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tablettide hügroskoopsuse tõttu tuleb MicardisPlus'i hoida suletud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist.

Vahel on täheldatud, et blistri väliskihit eraldub blistritaskute vahelisest sisekihist. Sellisel juhul ei ole vaja midagi ette võtta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 99 mg laktoosmonohüdraati, mis on võrdne 94 mg veevaba laktoosiga.

Üks tablett sisaldab 338 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Pikliku kujuga, kollast ja valget värvi 6,2 mm pikkused tabletid, millele on graveeritud firma logo ja kood „H9“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

MicardisPlus fikseeritud annuste kombinatsioon (80 mg telmisartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazide*, HCTZ)) on näidustatud täiskasvanutele, kellel MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartaani/12,5 mg HCTZ-d) ei ole vererõhu langetamiseks piisavalt efektiivne, või täiskasvanutele, kes on eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja HCTZ-d eraldi annustades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fikseeritud annustega kombinatsiooni tuleb manustada patsientidele, kellel vererõhk ei allu telmisartaani monoteraapiale. Enne fikseeritud annustega kombinatsioonile üleminekut soovitatakse kummagi komponendi annust eraldi individuaalselt kohandada. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib kaaluda vahetut üleminekut monoteraapialt fikseeritud kombinatsioonile.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei allu vajalikul määral ravile MicardisPlus 80 mg/12,5 mg-ga, või patsientidele, kellel on vererõhk eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja HCTZ-d eraldi manustades.

MicardisPlus on saadaval ka 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg tugevusega annustena.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kogemused kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidega on vähesed, kuid neerudega seotud kõrvaltoimeid ei ole tekkinud ja annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Neerufunktsiooni soovitatakse ravi ajal perioodiliselt kontrollida (vt lõik 4.4). Hüdroklorotiasiidisisalduse tõttu on

fikseeritud annustega kombinatsioon raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Telmisartaani ei saa verest hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb MicardisPlus'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani puhul ei tohi ravimi annus olla suurem kui 40 mg üks kord ööpäevas. Fikseeritud annustega kombinatsioon on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

MicardisPlus'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

MicardisPlus'i tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, need tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga. MicardisPlus'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablettide hügroskoopsuse tõttu tuleb MicardisPlus'i hoida suletud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus mis tahes toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidi teiste derivaatide suhtes (kuna ravimpreparaat HCTZ on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), anuuria.
- Ravile raskesti alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.

Telmisartaani/HCTZ samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori blokaatoriga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega kohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaani/HCTZ-d ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb kolestaas, sapiteede obstruktiivne haigus või raske maksapuudulikkus (vt lõik 4.3), sest telmisartaan eritub peamiselt sapiga. Neil patsientidel kaasneb tõenäoliselt telmisartaani hepaatilise kliirensi aeglustumine.

Lisaks tuleb telmisartaani/HCTZ-d kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarterite stenoosiga patsientidel või juhtudel, kui patsiendil on stenoseerunud ainsa funktsioneeriva neeru arter, on reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutavate ravimpreparaatide kasutamisel suurenenud raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk.

Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Telmisartaani/HCTZ-d ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Puuduvad kogemused telmisartaani/HCTZ manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel on telmisartaani/HCTZ kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumi-, kreatiini- ja kusihappesisaldust. Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidega seostatav asoteemia.

Telmisartaani ei saa verest hemofiltratsiooni teel eemaldada ja see ei ole dialüüsiv.

Vedeliku- ja/või naatriumivaegusega patsiendid

Patsientidel, kellel on vedeliku- ja/või naatriumivaegus nt intensiivse diureetilise ravi, keedusoola tarvitamise piirangu, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimese annuse manustamist. Enne MicardisPlus'iga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid, eriti vedeliku- ja/või naatriumivaegus, korrigeerida.

HCTZ kasutamisel on täheldatud üksikuid hüponatreemia juhte, millega kaasnesid neuroloogilised sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorientatsioon, apaatia).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonkonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (südame raske paispuudulikkusega või põhihaigusena neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavad ravimpreparaatide kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria, harva ka ägedat neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise teel. Seetõttu ei ole telmisartaani/HCTZ kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, tuleb aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientidega olla eriti ettevaatlik.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidiga ravi võib halvendada glükoositaluvust, kuid diabeediga patsientidel, kes saavad insuliini või diabeedivastast ravi ja telmisartaani, võib esineda hüpoglükeemiat. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaaluda vere glükoosisisalduse jälgimist ning vastava näidustuse korral võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidiga ravi ajal võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumidega raviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist, kuid ravimpreparaadis sisalduva 12,5 mg hüdroklorotiasiidi annuse korral teatati minimaalsetest toimetest

või need puudusid. Mõnedel tiasiididega ravitavatel patsientidel võib esineda hüperurikeemiat või ilmnedagi podagra.

Elektrolüütide tasakaalu häire

Nii nagu kõigil diureetilist ravi saavatel patsientidel, tuleb kindlate ajavahemike järel perioodiliselt määrata elektrolüütide sisaldust seerumis.

Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (sh hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häirest hoiatavateks sümptomiteks on suukuivus, janu, astenia, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või -krampid, lihasevähim, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired nagu iiveldus või oksendamine (vt lõik 4.8).

- Hüpokaleemia

Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib hüpokaleemia tekkida, võib samaaegne ravi telmisartaaniga vähendada diureetikumi esile kutsutud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia tekkerisk on suurem patsientidel, kes põevad maksatsirroosi, kellel on rohke diurees, kes saavad suu kaudu ebapiisavalt elektrolüüte, ja patsientidel, keda ravitakse samaaegselt kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

- Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna ravimpreparaadis sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptorite blokaatorina. Ehkki telmisartaani/HCTZ-ga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskiteguriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja diabeet. Samaaegselt telmisartaani/HCTZ-ga tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid manustada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüpokloreemiline alkaloos

Kloriidi defitsiit on tavaliselt kerge ega vaja üldiselt ravi.

- Hüperkaltseemia

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kaltsiumisisalduse vahelduvat ja vähest suurenemist seerumis, ilma et esineks teadaolevat kaltsiumiainevahetuse häiret. Märkimisväärne hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni analüüside teostamist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

- Hüpomagneesium

On ilmnunud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tagajärjeks võib olla hüpomagneesium (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

On täheldatud, et nagu kõik teised angiotensiin II retseptori blokaatorid, on telmisartaan ilmselt vererõhku alandava toime osas musta nahavärvusega patsientidel vähem efektiivne. Võimalikuks põhjuseks võib olla sagedamini esinev vähenenud reniinisaldus mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

Südame isheemiatõbi

Nagu kõigi teiste antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib vererõhu liigne alandamine telmisartaaniga põhjustada isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel müokardiinfarkti või insulti.

Üldised

Ülitundlikkusreaktsioonid HCTZ-le võivad esineda vaatamata sellele, kas patsiendil esineb anamneesis ülitundlikkus või bronhiaalastma või mitte, kuid need on tõenäolisemad vastava anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide, s.h HCTZ, kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemisest või aktiveerumisest.

Tiasiiddiureetikumide manustamisega seoses on teatatud fotosensibilisatsiooni reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui fotosensibilisatsiooni reaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui peetakse vajalikuks diureetikumi taasmanustamist, soovitatakse kaitsta päikesevalguse või kunstliku ultraviolet-A-kiirgusega kokkupuutuvat kehapiirkondi.

Silma soonkesta efusioon, äge müopia ja suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, äge mööduv müopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomiteks on muu hulgas ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tüüpiliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletud nurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemise kaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidiga ravi võimalikult kiire lõpetamine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vaja olla kaaluda koheste medikamentoose või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskitegur võib olla muu hulgas sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia anamneesis.

Mittemelanoomne nahavähk

Taani riiklikul vähiregistril põhinevas kahes epidemioloogilises uuringus tuvastati HCTZ suureneva kumulatiivse ekspositsiooni korral mittemelanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla HCTZ fotosensibiliseeriv toime (vt lõik 4.8).

HCTZ-d võtvaid patsiente peab teavitama mittemelanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kohe teatada kõikidest kahtlastest nahakahjustustest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama võimalikke ennetusmeetmeid, nt kokkupuute piiramist päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kokkupuute korral piisava kaitse kasutamist. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh võib-olla tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientidel, kellel on varem esinenud mittemelanoomne nahavähk, võib olla vaja hüdroklorotiasiidiga ravi jätkamist hoolikalt kaaluda (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks muu hulgas düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb ravi MicardisPlus'iga lõpetada ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori blokaatorite kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb telmisartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sorbitool

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid sisaldavad 338 mg sorbitooli ühes tabletis. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumis liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat suurenemist. Harvadel juhtudel on sellest teatatud ka angiotensiin II retseptori blokaatorite (sh telmisartaani/HCTZ) koosmanustamisel. Liitiumi ja telmisartaani/HCTZ samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Ravimpreparaadid, mida seostatakse kaaliumikaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumbensüülpenitsilliin, salitsüülhape ja selle derivaadid)
Kui neid toimeaineid tuleb ordineerida koos HCTZ-telmisartaani kombinatsiooniga, soovatakse jälgida kaaliumisisaldust plasmas. Need ravimid võivad suurendada HCTZ toimet plasma kaaliumisisaldusele (vt lõik 4.4).

Jodeeritud kontrastained

Diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb neerufunktsiooni ägeda puudulikkuse risk, eriti jodeeritud kontrastainete suurte annuste kasutamise korral. Enne jodeeritud kontrastainete kasutamist on vajalik rehidratsioon.

Ravimpreparaadid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust või esile kutsuda hüperkaleemiat (nt AKE inhibiitorid, kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumisisaldusega soolaasendajad, tsüklosporiin või muud ravimpreparaadid, nt naatriumhepariin)
Kui neid ravimpreparaate tuleb ordineerida koos HCTZ-telmisartaani kombinatsiooniga, soovatakse jälgida kaaliumisisaldust plasmas. Lähtuvalt kogemustest, mis on saadud teiste reniin-angiotensiinsüsteemi pärssivate ravimite kasutamisest, võib nimetatud ravimpreparaatide samaaegne kasutamine tekitada seerumis kaaliumisisalduse suurenemist ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaalu häire

Seerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d soovatakse perioodiliselt jälgida, kui telmisartaani/HCTZ-d manustatakse samaaegselt ravimpreparaatidega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaalu häired (nt sõrmkübaraglükosiidid, antiarütmikumid) ja *torsade de pointes*'i indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i soodustavaks teguriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin IV).

Sõrmkübaraglükosiidid

Tiasiidide esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustab digitaalsest põhjustatud arütmiate teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni mediaanväärtuste suurenemist plasmas vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaaniga ravi alustamisel, kohandamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini sisaldust plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega võrreldes RAAS-ile toimet avaldavate ravimite monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimpreparaadid (suukaudsed ravimid ja insuliin)

Vajalikuks võib osutada diabeedivastase ravimi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Metformiin

Metformiini tuleb kasutada ettevaatusega: esineb võimalikust HCTZ-ga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest põhjustatud piimhappeatsidoosi risk.

Sapphappeid siduvad vaigud kolestüramiin ja kolestipool

Anioonvahetajavaigud takistavad HCTZ imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVR-id (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVR-id) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori blokaatorite antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel vähenenud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori blokaatorite ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda, sh areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni manustamisel olla ettevaatlik, eriti eakate puhul. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke manustada ning kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC₀₋₂₄ (plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala, *area under the plasma concentration-time curve*) ja C_{max} (max kontsentratsioon, *max concentration*) suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

Vasopressoorset amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressoorsete amiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

HCTZ võib võimendada mittedepolariseerivate perifeersete müorelaksantide toimet.

Podagra ravis kasutatavad ravimpreparaadid (nt probenetsiid, sulfiinpürasoon ja allopurinool)

Kuna HCTZ võib põhjustada kusihappesisalduse suurenemist seerumis, siis võib vajalikuks osutada urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib suurendada allopurinooli põhjustatavate ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

Kaltsiumisoolad

Eritumise vähenemisest tulenevalt võivad tiasiiddiureetikumid suurendada kaltsiumisisaldust seerumis. Juhul kui on vaja ordineerida täiendavalt kaltsiumi või kaltsiumi säästvaid ravimpreparaate (nt ravi D-vitamiiniga), tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ning kaltsiumi annust vastavalt kohandada.

β-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada β-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ained (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades seedetrakti motoorikat ja aeglustades mao tühjenemist.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete riski.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimpreparaatide renaalset eritumist ning võimendada nende müelosupressiivseid toimeid.

Farmakoloogilistele omadustele tuginedes võib oletada, et järgmised ravimpreparaadid potentseerivad kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh telmisartaani, hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin. Lisaks võivad alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei ole soovitatav kasutada raseduse esimese trimestri ajal (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori blokaatorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusriski kohta pärast ekspositsiooni AKE inhibiitoritele raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplik. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori blokaatoritega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori blokaatoritega peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega kohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega võib raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud ekspositsioon angiotensiin II retseptori blokaatoritele, soovatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori blokaatoreid, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni suhtes jälgida (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

HCTZ kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomkatseid on tehtud ebapiisavalt. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. HCTZ farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada feto-platsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusturse, rasedushüpertensiooni ega preeklampsia raviks, kuna esineb plasmaruumala vähenemise ja platsentaarse hüpoperfusiooni risk, millega ei kaasne haiguse leevenemine.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ühtki muud ravi ei saa kasutada.

Imetamine

Kuna puudub informatsioon telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta imetamise ajal ei ole soovitatav telmisartaani/HCTZ-d kasutada, vaid eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei ole soovitatav telmisartaani/HCTZ-d kasutada. Telmisartaani/HCTZ kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult väikesed.

Fertiilsus

Fikseeritud annustega kombinatsiooni ega üksikute komponentidega ei ole inimestel fertiilsusuuringuid tehtud.

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud telmisartaanil ega HCTZ-l mingeid toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MicardisPlus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Antihüpertensiivse raviga, nt telmisartaani/HCTZ kasutamisega, võivad mõnikord kaasneda pearinglus, sünnikoop või peapööritus.

Nende kõrvaltoimete esinemise korral peavad patsiendid hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest, nt autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime on pearinglus. Harva võib esineda raske angioödeem ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

MicardisPlus 80 mg/25 mg-ga ja MicardisPlus 80 mg/12,5 mg-ga teatatud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ja muster on sarnased. Kõrvaltoimete sõltumist annusest ei tõestatud ning need ei omanud mingit seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes teatatud ning telmisartaani ja HCTZ kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud organsüsteemide järgi. Telmisartaani/HCTZ-ga ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes. Iga üksiku komponendi puhul varem teatatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka MicardisPlus'i kasutamisel, isegi kui neid selle ravimi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete (MedDRA) tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		MicardisPlus	Telmisartaan ^a	Hüdroklorotiasiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	sepsis, sh letaalse lõppega		harv ²	
	bronhiit	harv		
	farüingiit	harv		
	sinusiit	harv		
	ülemiste hingamisteede infektsioon		aeg-ajalt	
	kuseteede infektsioon		aeg-ajalt	
	tsüstiit		aeg-ajalt	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)	mittemelanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)			teadmata ²
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia		aeg-ajalt	
	eosinofiilia		harv	
	trombotsütopeenia		harv	harv
	trombotsütopeeniline purpur			harv
	aplastiline aneemia			teadmata
	hemolüütiline aneemia			väga harv
	luuüdi puudulikkus			väga harv
	leukopeenia			väga harv
	agranulotsütoos			väga harv
Immuun- süsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon		harv	
	ülitundlikkus		harv	väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia	aeg-ajalt		väga sage
	hüperurikeemia	harv		sage
	hüponatreemia	harv	harv	sage
	hüperkaleemia		aeg-ajalt	
	hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)		harv	
	hüpomagneseemia			sage
	hüperkaltseemia			harv
	hüpokloreemiline alkaloos			väga harv
	söögiisu vähenemine			sage
	hüperlipideemia			väga sage
	hüperglükeemia			harv
	ebapiisav ravivastus diabeedi korral			harv
Psühhiaatrilised häired	ärevus	aeg-ajalt	harv	
	depressioon	harv	aeg-ajalt	harv
	unetus	harv	aeg-ajalt	
	unehäired	harv		harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage		harv
	sünkoop	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	paresteesia	aeg-ajalt		harv
	unisus		harv	
	peavalu			harv
	nägemishäire	harv	harv	harv

Silma kahjustused	hägune nägemine	harv		
	äge suletud nurga glaukoom			teadmata
	soonkesta efusioon			teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	peapööritus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
Südame häired	tahhükardia	aeg-ajalt	harv	
	arütmia	aeg-ajalt		harv
	bradükardia		aeg-ajalt	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	ortostaatiline hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	nekrotiseeruv vaskuliit			väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düsnoe	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	respiratoorne distress	harv		väga harv
	pneumoniit	harv		väga harv
	kopsuturse	harv		väga harv
	köha		aeg-ajalt	
	interstitsiaalne kopsuhaigus		väga harv ^{1, 2}	
	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)			väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	suukuivus	aeg-ajalt	harv	
	meteorism	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	kõhuvalu	harv	aeg-ajalt	
	kõhukinnisus	harv		harv
	düspepsia	harv	aeg-ajalt	
	oksendamine	harv	aeg-ajalt	sage
	gastriit	harv		
	ebamugavustunne maos		harv	harv
	iiveldus			sage
	pankreatiit			väga harv
Maksa- ja sapiteede häired	ebanormaalne maksafunktsioon / maksahäire	harv ²	harv ²	
	ikterus			harv
	kolestaas			harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	angioödeem (sh letaalse lõppega)	harv	harv	
	erüteem	harv	harv	
	sügelus	harv	aeg-ajalt	
	lööve	harv	aeg-ajalt	sage
	liighigistamine	harv	aeg-ajalt	
	urtikaaria	harv	harv	aeg-ajalt
	ekseem		harv	
	ravimlööve		harv	
	toksiline nahalööve		harv	
	luupusetaoline sündroom			väga harv
	fotosensibilisatsiooni reaktsioonid			harv
	epidermise toksiline nekrolüüs			väga harv
	multiformne erüteem			teadmata
Lihaste, luustiku, side- ja luukoe kahjustused	seljavalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	lihasekrampid (krampid jalgades)	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
	lihasevalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	

	liigesevalu	harv	harv	
	jäsemevalu (jalavalu)	harv	harv	
	kõõlusevalu (kõõlusepõletikule sarnanevad sümptomid)		harv	
	süsteemne erütematoosne luupus	harv ¹		väga harv
Neerude ja kuseteede häired	neerukahjustus		aeg-ajalt	teadmata
	äge neerupuudulikkus		aeg-ajalt	aeg-ajalt
	glükosuuria			harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	ereksioonihäire	aeg-ajalt		sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	valu rinna piirkonnas	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	gripitaoline haigus	harv	harv	
	valu	harv		
	asteenia (nõrkus)		aeg-ajalt	teadmata
	palavik			teadmata
Uuringud	kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	aeg-ajalt	harv	
	kreatiniini kontsentratsiooni suurenemine veres	harv	aeg-ajalt	
	kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	harv	harv	
	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	harv	harv	
	hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemine		harv	

¹ Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel.

² Lisateave vt allolevad lõigud.

^a Kõrvaltoimed esinesid ühesuguse sagedusega nii telmisartaaniga ravitud kui ka platseebot saanud patsientidel. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus telmisartaani (41,4%) ja platseebo (43,9%) korral tavaliselt võrreldav. Eespool loetletud kõrvaltoimed on kogutud kõigist kliinilistest uuringutest, mis hõlmasid patsiente, keda raviti hüpertensiooni tõttu telmisartaaniga, või vähemalt 50-aastaseid patsiente, kel esines kardiovaskulaarsete atakkide suur tekkerisk.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire

Enamik turuletulekujärgselt teatatud ebanormaalse maksafunktsiooni/maksahäire juhte seoses telmisartaaniga esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Sepsis

Uuringus PROFESS täheldati telmisartaani puhul sepsise esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga. See tähelepanek võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, mis olid ajalises seoses telmisartaani kasutamisega. Põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogilistest uuringutest saadaolevate andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost HCTZ kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Soole angioödeem

Pärast angiotensiini II retseptori blokaatorite kasutamist on teatatud soole angioödeemi juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Seoses telmisartaani üleannustamisega inimestel on andmed piiratud. HCTZ eemaldatavuse määra hemodialüüsi teel ei ole kindlaks tehtud.

Sümptomid

Telmisartaani üleannustamine avaldus peamiselt hüpotensiooni ja tahhükardiana. Samuti on teatatud bradükardiast, pearinglusest, oksendamisest, kreatiini kontsentratsiooni suurenemisest seerumis ning ägedast neerupuudulikkusest. HCTZ üleannustamisega seostatakse elektrolüütide vähesust (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenev hüpovoleemia. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasekrampe ja/või sõrmkübaraglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega seostatava arütmia võimendumist.

Ravi

Telmisartaani ei saa eemaldada hemofiltratsiooni teel ja see ei ole dialüüsitav. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ravi oleneb sellest, kui kaua aega on manustamisest möödunud, ja sümptomite raskusest. Soovitavateks ravimeetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise ravis võib abi olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb jälgida seerumi elektrolüütide- ja kreatiniinisaldust. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient seliliasendisse panna ning taastada kiiresti sooladesisaldus ja vedelikumaht.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA07

MicardisPlus on angiotensiin II retseptori blokaatori telmisartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende komponentide kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime ning see alandab vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent üksi. MicardisPlus'i terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsus esile vererõhu efektiivse ja sujuva alanemise.

Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori 1. alatüübi (AT₁) blokaator. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptorite suhtes. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁ retseptoritega. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, kaasa arvatud AT₂ ja teised vähemtuntud AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille kontsentratsioon telmisartaani toimel suureneb. Telmisartaan vähendab aldosteroonisisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri inimese vereplasmas reniini ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), s.o ensüümi, mis

lagundab ka bradükiniini. Seetõttu ei eeldata, et see võimendab bradükiniini vahendatud kõrvaltoimeid.

Tervetele vabatahtlikele manustatuna inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II esile kutsutud vererõhu tõusu. Ravimi inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ja on mõõdetav kuni 48 tundi.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid avaldavad toimet elektrolüütide tagasiimendumise mehhanismidele neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu ekvivalentsetes kogustes. HCTZ diureetilise toime tulemusel väheneb plasma ruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi ja bikarbonaatide eritumine uriiniga ning väheneb kaaliumisisaldus seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokeerimise tõttu võib telmisartaani samaaegne manustamine peatada nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. HCTZ manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub ligikaudu 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

Farmakodünaamilised toimed

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Pärast telmisartaani esimese annuse manustamist avaldub antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Maksimaalne vererõhku alandav toime saabub tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja püsib ühtlaselt pikaajalise ravi jooksul. Ambulatoorsed vererõhu mõõtmise tulemused näitavad, et telmisartaani vererõhku alandav toime püsib pärast manustamist muutumatuna 24 tundi, kaasa arvatud viimased 4 tundi enne järgmist manustamist. Seda kinnitavad mõõtmised maksimaalse toime hetkel ja vahetult enne järgmise annuse manustamist (minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe oli platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes pärast telmisartaani 40 mg ja 80 mg annuse manustamist püsivalt üle 80%).

Hüpertensiooniga patsientidel alandab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate efektiivsusega (seda on tõestatud kliinilistes uuringutes, milles telmisartaani on võrreldud amlodipiini, atenolooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga).

Topeltpimedas kontrollrühmaga kliinilises uuringus (efektiivsust hinnati n = 687 patsiendil) täheldati 80 mg/12,5 mg kombinatsiooniga ravivastust mitesaavutanud patsientidel 80 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamisel järkjärgulist vererõhu alanemist 2,7/1,6 mm Hg (süstoolne/diastoolne, erinevused kohandatud keskmises muutuses võrreldes uuringueelsega) võrreldes nendega, kes jätkasid ravi 80 mg/12,5 mg kombinatsiooniga. Jälgimisuuringus 80 mg/25 mg kombinatsiooniga alanes vererõhk veelgi (vererõhu lõplik alanemine oli 11,5/9,9 mm Hg (süstoolne/diastoolne)).

Kahe sarnase kaheksanädalase topeltpimeda platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondanalüüsis (efektiivsust hinnati n = 2121 patsiendil) täheldati telmisartaani/hüdroklorotiasiidi 80 mg/25 mg kombinatsiooniga oluliselt suuremat vererõhu alanemist 2,2/1,2 mm Hg (süstoolne/diastoolne, vastavalt erinevus kohandatud keskmises muutuses võrreldes uuringueelsega) võrreldes valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160 mg/25 mg kombinatsiooniga.

Telmisartaaniga ravi järsul lõpetamisel taastub vererõhk mõne päevaga järk-järgult ravieelsele tasemele, ilma et esineks tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt kahte antihüpertensiivset ravimit, esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva köha tunduvalt harvemini kui AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Uuringus ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Jätkuv telmisartaani monoterapia ja ramipriiliga kombinatsioonravi globaalse tulemusnäitaja uuring) võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25 620 patsiendil, kes olid vähemalt 55-aastased ja

kellel olid anamneesis südame isheemiatõbi, insult, transitoorne isheemiline atakk, perifeersete arterite haigus või 2. tüüpi diabeet, millega kaasneb lõpporgani tõendatud kahjustus (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete korral riskipopulatsioon.

Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest järgnevast ravirühmast – telmisartaan 80 mg (n = 8542), ramipriil 10 mg (n = 8576) või telmisartaani 80 mg ja ramipriili 10 mg kombinatsioon (n = 8502) – ning neid jälgiti keskmiselt 4,5 aasta jooksul.

Telmisartaani puhul ilmnes ramipriiliga samaväärne toime esmase koondtulemusnäitaja – kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu – esinemissageduse vähendamisele. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaani (16,7%) ja ramipriili (16,5%) ravirühmades sarnane. Riskitiheduste suhe oli telmisartaani ja ramipriili ravirühmade võrdlemisel 1,01 (97,5% CI (usaldusvahemik, *confidence interval*) 0,93...1,10; p-väärtus (mittehalvemus) = 0,0019 lubataval piiril 1,13). Üldsuresuse määr oli telmisartaaniga ravitud patsientidel 11,6% ja ramipriili puhul 11,8%.

Telmisartaan osutus sama efektiivseks kui ramipriil eelnevalt määratletud sekundaarse tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult [0,99 (97,5% CI 0,90...1,08), p-väärtus (mittehalvemus) = 0,0004]. Need olid esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study/Kardiaalsete lõpptulemuste preventiooni hindamise uuring), milles uuriti ramipriili toimet platseeboga võrreldes.

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid muidu samasuguste kaasamiskriteeriumide alusel nagu uuringus ONTARGET telmisartaan 80 mg (n = 2954) või platseebo (n = 2972) rühma, kusjuures mõlemat manustati lisaks standardravile. Keskmine jälgimise kestus oli 4 aastat ja 8 kuud. Statistiliselt olulist erinevust esmase koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduse osas ei leitud [15,7% telmisartaani ja 17,0% platseebo ravirühmades, riskitiheduste suhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Leiti tõendusmaterjali telmisartaani kasuks võrreldes platseeboga eelnevalt määratletud sekundaarse koondtulemusnäitaja osas (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult) osas [0,87 (95% CI 0,76...1,00; p = 0,048)]. Ei esinenud mingeid tõendeid, mis viitaksid kasule kardiovaskulaarse suuresuse osas (riskitiheduste suhe 1,03; 95% CI 0,85...1,24).

Köha ja angioödeemi täheldati telmisartaaniga ravitud patsientidel harvemini kui ramipriiliga ravitud patsientidel, samas kui hüpotensiooni täheldati sagedamini telmisartaaniga ravitute hulgas.

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu võrreldes ramipriili või telmisartaani monoterapiaga. Kardiovaskulaarne suuresus ja üldsuresus olid arvuliselt suuremad kombinatsiooni puhul. Lisaks oli kombinatsioonravi rühmas märkimisväärselt suurem hüperkaleemia, neerupuudulikkuse, hüpotensiooni ja süngoobi esinemissagedus. Seega ei ole telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

Uuringus „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes“ (Profülaktika raviskeem teise ajuinfarkti efektiivseks vältimiseks, PROFESS), millesse kaasati vähemalt 50-aastased patsiendid, kel oli hiljuti esinenud insult, täheldati telmisartaaniga ravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs. 0,49% [RR (*relative risk*, suhteline risk) 1,43 (95% CI 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsisejuhtude esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebot saavatel patsientidel (0,16%) [RR 2,07 (95% CI 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamisega seostatud sepsise suurenenud esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne praegu teadmata mehhanismiga.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/USA Veteranide ameti sponsitud uuring nefropaatia esinemisest diabeedi korral) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori blokaatoriga.

Uuring ONTARGET hõlmas südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haiguse või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustuse anamneesiga patsiente. Täpsem teave vt eespool lõik „Kardiovaskulaarne preventsoon“.

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasuliku toime puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi seetõttu diabeetilise nefropaatiaga patsientidel samaaegselt kasutada.

Uuring ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Aliskireeni uuring 2. tüüpi diabeediga patsientidel, milles kasutati kardiovaskulaarseid ja neeruhaigusega seotud tulemusnäitajaid) oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptori blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult kõrvaltoimete riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhte oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsisest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajalisel ravil HCTZ-ga väheneb kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse risk.

Telmisartaani/HCTZ fikseeritud annustega kombinatsiooni toimed suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole praegu teada.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogilistest uuringutest saadaolevate andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost HCTZ kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt üldpopulatsiooni 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. HCTZ suure koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansisuhe oli basaalkartsinoomi puhul 1,29 (95% CI 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi puhul 3,98 (95% CI 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi puhul täheldati selget kumulatiivse annuse ja reaktsiooni seost. Teises uuringus näidati võimalikku seost huulevähi ja HCTZ-le ekspositsiooni vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga, kasutades riskirühma valimivõtu põhimõtet. Uuringus näidati kumulatiivse annuse ja reaktsiooni seost kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% CI 1,7...2,6), suure kumulatiivse annuse ($\sim 25\,000$ mg) puhul šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurima kumulatiivse annuse ($\sim 100\,000$ mg) puhul kohandatud šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama MicardisPlus'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Näib, et tervetel inimestel ei mõjuta HCTZ ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani tippkontsentratsioon plasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%. Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral ligikaudu

6% ja 160 mg annuse korral ligikaudu 19%. Kolm tundi pärast manustamist on kontsentratsioonid plasmas sarnased, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või ilma. AUC väike vähenemine ei põhjusta eeldatavasti terapeutilise efektiivsuse vähenemist. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: pärast fikseeritud annustega kombinatsiooni suukaudset annust saavutatakse HCTZ tippkontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. HCTZ kumulatiivsel renaalse eritumise põhjal on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Telmisartaani näiv jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust.

Hüdroklorotiasiid seondub 64% ulatuses plasmavalkudega ja selle näiv jaotusruumala on $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast ^{14}C -märgistatud telmisartaani ühekordset annust moodustab glükuroniid ligikaudu 11% mõõdetud radioaktiivsusest plasmas. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis.

Hüdroklorotiasiid inimesel ei metaboliseeru.

Eritumine

Telmisartaan: pärast ^{14}C -märgistatud telmisartaani intravenooset või suukaudset manustamist eritus enamik annusest (> 97%) biliaarselt väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on kogukliirens plasmast > 1500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on > 20 tundi.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult muutumatu toimeaine kujul uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest eritub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250...300 ml/min.

Hüdroklorotiasiidi eritumise lõplik poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaan: suukaudselt manustatud telmisartaani farmakokineetika on annuste vahemikus 20...160 mg mittelineaarne, kusjuures annuste suurenedes suureneb kontsentratsioon plasmas ($C_{\max}$ ja AUC) rohkem kui proportsionaalselt. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine eakatel ja noorematel patsientidel.

Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon plasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda suurem kui meestel. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. HCTZ kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt suurem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega, dialüüsi saavatel patsientidel täheldati väiksemat kontsentratsiooni plasmas. Neerupuudulikkusega uuritavatel seondub telmisartaan ulatuslikult plasmavalkudega ja seda ei saa dialüüsiga eemaldada. Eritumise poolväärtusaeg neerukahjustusega patsientidel ei muutunud.

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on HCTZ eritumine aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kellel oli kreatiniini kliirens keskmiselt 90 ml/min, oli HCTZ eritumise poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneфриlistel patsientidel on eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 34 tundi.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised uuringud näitasid maksakahjustusega patsientidel ravimi absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Eritumise poolväärtusaeg maksakahjustusega patsientidel ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilisi lisauuringuid fikseeritud kombinatsiooni annusega 80 mg/25 mg ei ole läbi viidud. Varasemates prekliinilistes ohutusuuringutes, kus telmisartaani ja HCTZ kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjutanud annused, mis tekitasid plasmas ligikaudu samasugused kontsentratsioonid nagu annused kliinilises terapeutilises vahemikus, mingeid täiendavaid leide võrreldes nendega, mida oli täheldatud kummagi toimeaine manustamisel eraldi. Täheldatud toksikoloogilised leiud ei oma ilmselt mingit tähtsust inimese ravi seisukohast.

Toksikoloogilisteks leidudeks, mida teatakse hästi ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II retseptorite blokaatoritega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine), reniini aktiivsuse suurenemine plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust. Neid leide peetakse seotuks telmisartaani farmakoloogilise aktiivsusega.

Telmisartaani toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

Selgeid tõendeid teratogeense toime kohta ei täheldatud, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule, nagu väiksem kehakaal ja silmade hilinenud avanemine.

Telmisartaan ei näidanud *in vitro* uuringutes mutageensust ega olulist klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel. HCTZ-ga tehtud uuringud on mõnedes eksperimentaalsetes mudelites andnud ebakindlaid tõendeid genotoksilise ja kantserogeense toime kohta.

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K25)
Kollane raudoksiid (E172)
Naatriumhüdroksiid
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblistrid (PA/Al/PVC/Al või PA/PA/Al/PVC/Al). Üks blister sisaldab 7 või 10 tabletti.

Pakendi suurused:

- blister 14, 28, 56 või 98 tabletiga või
- perforeeritud üksikannuselised blistrid 28×1 , 30×1 või 90×1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tablettide hügroskoopsuse tõttu tuleb MicardisPlus'i hoida suletud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist.

Vahel on täheldatud, et blistri väliskihist eraldub blistritaskute vahelisest sisekihist. Sellisel juhul ei ole vaja midagi ette võtta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/213/017-023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada iga kolme aasta järel.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 × 1 tablett
56 tabletti
84 tabletti
90 × 1 tablett
98 tabletti
28 × 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Üksikannuseline blister 7 või 10 või mõni teine mitte 7 tabletiga blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 × 1 tablett
56 tabletti
84 tabletti
90 × 1 tablett
98 tabletti
28 × 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Üksikannuseline blister 7 või 10 või mõni teine mitte 7 tabletiga blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 × 1 tablett
56 tabletti
90 × 1 tablett
98 tabletti
28 × 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/213/017	14 tabletti
EU/1/02/213/018	28 tabletti
EU/1/02/213/019	28 × 1 tablett
EU/1/02/213/020	30 × 1 tablett
EU/1/02/213/021	56 tabletti
EU/1/02/213/022	90 × 1 tablett
EU/1/02/213/023	98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Üksikannuseline blister 7 või 10 või mõni teine mitte 7 tabletiga blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid telmisartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MicardisPlus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MicardisPlus'i võtmist
3. Kuidas MicardisPlus'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MicardisPlus'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MicardisPlus ja milleks seda kasutatakse

MicardisPlus on kahe toimeaine, telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Mõlemad toimeained aitavad kontrollida kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori blokaatoriteks. Angiotensiin II on inimorganismi produtseeritav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist ja seega vererõhu tõusu. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, nii et veresooned lõõgastuvad ja vererõhk alaneb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks, mis suurendades uriinieritust alandavad vererõhku.

Ravimata kõrgvererõhutõbi võib kahjustada veresooni mitmetes organites, mille tagajärjel võib vahel tekkida südameinfarkt, südame- või neerupuudulikkus, insult või pimedaks jäämine. Enne kahjustuse tekkimist ei esine tavaliselt mingeid kõrge vererõhu sümptomeid. Seega on oluline vererõhku regulaarselt mõõta, veendumaks, kas see on normaalsetes piirides.

MicardisPlus'i kasutatakse kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks täiskasvanutel, kelle vererõhk ei allu ravile ainuüksi telmisartaaniga.

2. Mida on vaja teada enne MicardisPlus'i võtmist

MicardisPlus'i ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes allergiline.
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem MicardisPlus'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõik „Rasedus“).
- kui teil esineb raskeid maksahäireid, nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häired) või mõni muu raske maksahaigus.
- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 ml uriini ööpäevas).

- kui arst on kindlaks teinud, et teie vere kaaliumisisaldus on väike või kaltsiumisisaldus on suur tase ja need ei allu ravile.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse kahjustus ja te saate ravi vererõhku alandava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie kohta, siis teatage sellest enne MicardisPlus'i võtmist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MicardisPlus'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt juhul, kui olete dehüdreeritud (teie organism on kaotanud liiga palju vedelikku) või teil esineb diureetilise ravist (vett väljutavatest tablettidest), piiratud soolasisaldusega dieedist, kõhulahtisusest, oksendamisest või hemofiltratsioonist tingitud soolade puudulikkus;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte ahenemine);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni kontsentratsiooni suurenemine (vee ja soola peetus organismis koos vere mitmesuguste mineraalainete tasakaaluhäiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka luupuseks) – haigus, mille korral organismi immuunsüsteem ründab organismi;
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast MicardisPlus'i võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskahjustus;
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahakahjustus. Hüdroklorotiasiidiga ravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mittemelanoomne nahavähk). Kaitske MicardisPlus'i võtmise ajal nahka päikesevalguse ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne MicardisPlus'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teave lõigus „MicardisPlus'i ei tohi võtta“;
- kui te võtate digoksiini;
- kui teil on varem pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või vedelikku kopsudes). Kui teil pärast MicardisPlus'i võtmist tekib raske õhupuudus/hingeldus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast MicardisPlus'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage MicardisPlus'i võtmist ise.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõik „Rasedus“).

Hüdroklorotiasiidiga ravi võib põhjustada organismis elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus,

rahitus, lihasevalu või -krambid, iiveldus, oksendamine, lihaseväsitus ja ebaloomulikult suur südame löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest oma arstile teatama.

Samuti peate teatama oma arstile, kui märkate endal naha suurenenud päikesetundlikkust koos päikesepõletuse sümptomitega (punetus, sügelus, turse, villide teke), mis tekivad normaalsest kiiremini.

Juhul kui teile teostatakse kirurgiline operatsioon või tuimastus, peate teatama oma arstile, et kasutate MicardisPlus'i.

MicardisPlus võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav MicardisPlus'i kasutada.

Muud ravimid ja MicardisPlus

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teie arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuste muutmist või muude ettevaatusabinõude rakendamist. Mõningatel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi võtmise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt MicardisPlus'iga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks;
- vere väikese kaaliumisisaldusega (hüpokaleemiaga) seostatavad ravimid, nagu teised diureetikumid (vett väljutavad tabletid), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid, nt prednisoon), AKTH (adrenokortikotroopne hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), naatriumbensüülpenitsilliin (antibiootikum) ning salitsüülhappe ja selle derivaadid;
- jodeeritud kontrastained, mida kasutatakse piltuuringute tegemisel;
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, AKE inhibiitorid, tsüklosporiin (immunosupressant) ja teised ravimid nagu naatriumhepariin (antikoagulant);
- ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse muutused veres, nagu südameravimid (nt digoksiin) või südamerütmi reguleerivad ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool), psüühikahäirete ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid, nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või teatud ravimid allergiliste reaktsioonide raviks (nt terfenadiin);
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid, nagu metformiin);
- vere rasvasisaldust vähendavad ravimid, nagu kolestüramiin ja kolestipool;
- vererõhku tõstvad ravimid, nagu noradrenaliin;
- lihaseid lõõgastavad ravimid, nagu tubokurariin;
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid;
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete, nagu seedetrakti spasmide, kusepõie spasmide, astma, merehaiguse, lihasspasmide, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel), nagu atropiin ja biperideen;
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguse raviks või profülaktikaks);
- teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, kortikosteroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA-d]), vähi-, podagra- ja liigesepõletiku ravimid;
- kui te võtate AKE inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teave lõikudes „MicardisPlus'i ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- digoksiin.

MicardisPlus võib suurendada teiste kõrge vererõhu raviks kasutatavate ravimite ja vererõhku alandava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda

tunda peeringlusena püsti tõusmisel. Kui teil on vaja MicardisPlus'i kasutamise ajal kohandada mõne teise ravimi annust, pidage nõu oma arstiga.

MSPVR-ide (mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite – nt aspiriini või ibuprofeeni) kasutamine võib vähendada MicardisPlus'i toimet.

MicardisPlus koos toidu ja alkoholiga

Te võite MicardisPlus'i võtta koos toiduga või ilma.

Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole arstiga nõu pidanud. Alkohol võib vererõhku rohkem alandada ja/või suurendada peeringluse või minestustunde riski.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite raseduda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovib arst lõpetada MicardisPlus'i kasutamise enne rasedumist või niipea, kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile MicardisPlus'i asemel välja mõne muu ravimi. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3. raseduskuud võib see põhjustada tõsiseid kahjustusi teie lapsele.

Imetamine

Teatage oma arstile, kui imetate last või kavatsete seda teha. MicardisPlus'i ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad MicardisPlus'i võtmise ajal peeringlust, minestus- või pööratustunnet. Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

MicardisPlus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

MicardisPlus sisaldab piimasuhkrut (laktoosi)

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

MicardisPlus sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 169 mg sorbitooli ühes tablettis.

3. Kuidas MicardisPlus'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. MicardisPlus'i võib võtta söögikordadest olenematult. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vähesese vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on võtta MicardisPlus'i iga päev, kuni teie arst ravi lõpetab.

Kui teie maks ei tööta korralikult, ei tohi tavaline annus ületada 40 mg telmisartaani üks kord ööpäevas.

Kui te võtate MicardisPlus'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südame töö. Samuti on teatatud aeglasest südame tööst, peeringlusest, oksendamisest ja neerutalitluse vähenemisest, sh neerupuudulikkusest. Hüdroklorotiasiidi komponendist tingituna võivad esineda ka märkimisväärselt madal vererõhk ja väike kaaliumisisaldus veres, millest võivad

tuleneda iiveldus, unisus ja lihasekrampid ja/või ebaregulaarsed südamelöögid, mida seostatakse samaaegselt kasutatavate ravimitega, nagu ravi sõrmkübara preparaatidega või teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate MicardisPlus'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, ärge muretsege. Võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui teil jäi ühel päeval tablett võtmata, siis võtke oma tavaline annus järgmisel päeval. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist.

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima.

Sepsis* (mida sageli nimetatakse veremürgistuseks, on raske infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (epidermise toksiline nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) või väga harvad (epidermise toksiline nekrolüüs, võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st), kuid äärmiselt tõsised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka MicardisPlus'i puhul.

MicardisPlus'i võimalikud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Pearinglus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Kaaliumi kontsentratsiooni vähenemine veres; ärevus; minestamine (sünkoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); peapööritus (vertiigo); südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia); südame rütmihäired; vererõhu alanemine; järsk vererõhu alanemine püsti tõusmisel; õhupuudus/hingeldus (düsnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasespasmid; lihasevalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinna piirkonnas; kusihaappe kontsentratsiooni suurenemine veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Kopsutorude põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaappesisalduse suurenemine; naatriumisalduse vähenemine, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); unehäired; nägemishäire; hägune nägemine; hingamisraskus; kõhuvalu; kõhukinnisus; kõhupuhitus (düspepsia); iiveldus (oksendamine); maopõletik (gastriit); maksatalitluse häire (Jaapani patsientidel esineb see kõrvaltoime suurema tõenäosusega); nahapunetus (erüteem); allergilised reaktsioonid, nagu sügelus või lööve; liigihigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja valu jäsemetes (jalavalu); lihasekrampid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi koostisosaga eraldi, võivad olla ka MicardisPlus'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud selle ravimi kliinilistes uuringutes.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Ülemiste hingamisteede infektsioon (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, kusepõie põletik, vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumsisalduse suurenemine veres, südame löögisageduse vähenemine (bradükardia), köha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), veresuhkru sisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), unisus, sedehyäired, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid), hemoglobiini (verevalu) sisalduse vähenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooleturvest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

* See kõrvaltoime võis olla juhuslik või seotud seni tundmata mehhanismiga.

** Telmisartaani kasutamisega seoses on teatatud kopsukoe progresseeruva armistumise juhtudest. Siiski ei ole teada, kas selle põhjustajaks on telmisartaan.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vere rasvasisalduse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Iiveldus, väike magneesiumisisaldus veres, söögiisu vähenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski; suur kaltsiumisisaldus veres; suur suhkrusisaldus veres; peavalu; ebamugavustunne kõhus; naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi); sapi koostisosade hulga suurenemine veres (kolestaas ehk sapipais); valgusülitundlikkusreaktsioon; raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtove diagnoosiga patsientidel, suur suhkrusisaldus uriinis (glükosuuria).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Vere punaliblede ebanormaalne lagunemine (hemolüütiline aneemia), luuüdi ei toimi normaalselt, vere valgeliblede hulga vähenemine (leukopeenia, agranulotsütoos), tõsised allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus), kloriidisalduse vähenemisest tingitud pH suurenemine (happe-aluse tasakaalu häired, hüpokloreemiline alkaloos) veres, äge respiratoorne distress (nähud on muu hulgas raske õhupuudus/hingeldus, palavik, nõrkus ja segasus), kõhunäärmepõletik, luupusetaoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosseks luupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast), veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mittemelanoomne nahavähk); kõigi vererakkude vähesus või puudumine (aplastiline aneemia); nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik vedeliku kogunemine silma soonkesta (silma soonkesta efusioon) või äge suletud nurga glaukoom); naha kahjustused, nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele; lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus; neerukahjustus.

Üksikjuhtudel esineb naatriumisalduse vähenemist, millega kaasnevad aju või närvidega seotud sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorientatsioon, huvi- või energiapuudus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MicardisPlus'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Eemaldage oma MicardisPlus'i tablett suletud blistrist alles vahetult enne selle võtmist.

Vahel võib blistri väliskihit eralduda blistritaskute vahelisest sisekihist. Kui see on juhtunud, siis ei ole tarvis midagi ette võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida MicardisPlus sisaldab**

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid.
Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, punane raudoksiid (E172), naatriumhüdroksiid, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), sorbitool (E420).

Kuidas MicardisPlus välja näeb ja pakendi sisu

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletid on pikliku kujuga kahekihilised punast ja valget värvi tabletid, millele on graveeritud firma logo ja kood „H4“.

MicardisPlus on saadaval blistrites, mis sisaldavad 14, 28, 56, 84 või 98 tabletti, või üksikannuselistes blistrites, mis sisaldavad 28 × 1, 30 × 1 või 90 × 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

ja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

ja

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid telmisartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MicardisPlus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MicardisPlus'i võtmist
3. Kuidas MicardisPlus'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MicardisPlus'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MicardisPlus ja milleks seda kasutatakse

MicardisPlus on kahe toimeaine, telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Mõlemad toimeained aitavad kontrollida kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori blokaatoriteks. Angiotensiin II on inimorganismi produtseeritav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist ja seega vererõhu tõusu. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, nii et veresooned lõõgastuvad ja vererõhk alaneb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks, mis suurendades uriinieritust alandavad vererõhku.

Ravimata kõrgvererõhutõbi võib kahjustada veresooni mitmetes organites, mille tagajärjel võib vahel tekkida südameinfarkt, südame- või neerupuudulikkus, insult või pimedaks jäämine. Enne kahjustuse tekkimist ei esine tavaliselt mingeid kõrge vererõhu sümptomeid. Seega on oluline vererõhku regulaarselt mõõta, veendumaks, kas see on normaalsetes piirides.

MicardisPlus'i kasutatakse kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks täiskasvanutel, kelle vererõhk ei allu ravile ainult telmisartaaniga.

2. Mida on vaja teada enne MicardisPlus'i võtmist

MicardisPlus'i ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes allergiline.
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem MicardisPlus'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõik „Rasedus“).
- kui teil esineb raskeid maksahäireid, nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häired) või mõni muu raske maksahaigus.
- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 ml uriini ööpäevas).

- kui arst on kindlaks teinud, et teie vere kaaliumisisaldus on väike või kaltsiumisisaldus on suur tase ja need ei allu ravile.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse kahjustus ja te saate ravi vererõhku alandava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie kohta, siis teatage sellest enne MicardisPlus'i võtmist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MicardisPlus'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt juhul, kui olete dehüdreeritud (teie organism on kaotanud liiga palju vedelikku) või teil esineb diureetilise ravist (vett väljutavatest tablettidest), piiratud soolasisaldusega dieedist, kõhulahtisusest, oksendamisest või hemofiltratsioonist tingitud soolade puudulikkus;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte ahenemine);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni kontsentratsiooni suurenemine (vee ja soola peetus organismis koos vere mitmesuguste mineraalainete tasakaaluhäiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka luupuseks) – haigus, mille korral organismi immuunsüsteem ründab organismi;
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast MicardisPlus'i võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskahjustus;
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahakahjustus. Hüdroklorotiasiidiga ravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mittemelanoomne nahavähk). Kaitske MicardisPlus'i võtmise ajal nahka päikesevalguse ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne MicardisPlus'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teave lõigus „MicardisPlus'i ei tohi võtta“;
- kui te võtate digoksiini;
- kui teil on varem pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või vedelikku kopsudes). Kui teil pärast MicardisPlus'i võtmist tekib raske õhupuudus/hingeldus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast MicardisPlus'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage MicardisPlus'i võtmist ise.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõik „Rasedus“).

Hüdroklorotiasiidiga ravi võib põhjustada organismis elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus,

rahitus, lihasevalu või -krambid, iiveldus, oksendamine, lihaseväsitus ja ebaloomulikult suur südame löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest oma arstile teatama.

Samuti peate teatama oma arstile, kui märkate endal naha suurenenud päikesetundlikkust koos päikesepõletuse sümptomitega (punetus, sügelus, turse, villide teke), mis tekivad normaalsest kiiremini.

Juhul kui teile teostatakse kirurgiline operatsioon või tuimastus, peate teatama oma arstile, et kasutate MicardisPlus'i.

MicardisPlus võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav MicardisPlus'i kasutada.

Muud ravimid ja MicardisPlus

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teie arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuste muutmist või muude ettevaatusabinõude rakendamist. Mõningatel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi võtmise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt MicardisPlus'iga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks;
- vere väikese kaaliumisisaldusega (hüpokaleemiaga) seostatavad ravimid, nagu teised diureetikumid (vett väljutavad tabletid), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid, nt prednisoon), AKTH (adrenokortikotroopne hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), naatriumbensüülpenitsilliin (antibiootikum) ning salitsüülhappe ja selle derivaadid;
- jodeeritud kontrastained, mida kasutatakse piltuuringute tegemisel;
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, AKE inhibiitorid, tsüklosporiin (immunosupressant) ja teised ravimid nagu naatriumhepariin (antikoagulant);
- ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse muutused veres, nagu südameravimid (nt digoksiin) või südamerütmireguleerivad ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool), psüühikahäirete ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid, nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või teatud ravimid allergiliste reaktsioonide raviks (nt terfenadiin);
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid, nagu metformiin);
- vere rasvasisaldust vähendavad ravimid, nagu kolestüramiin ja kolestipool;
- vererõhku tõstvad ravimid, nagu noradrenaliin;
- lihaseid lõõgastavad ravimid, nagu tubokurariin;
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid;
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete, nagu seedetrakti spasmide, kusepõie spasmide, astma, merehaiguse, lihasspasmide, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel), nagu atropiin ja biperideen;
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguse raviks või profülaktikaks);
- teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, kortikosteroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA-d]), vähi-, podagra- ja liigesepõletiku ravimid;
- kui te võtate AKE inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teave lõikudes „MicardisPlus'i ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- digoksiin.

MicardisPlus võib suurendada teiste kõrge vererõhu raviks kasutatavate ravimite ja vererõhku alandava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda

tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Kui teil on vaja MicardisPlus'i kasutamise ajal kohandada mõne teise ravimi annust, pidage nõu oma arstiga.

MSPVR-ide (mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite – nt aspiriini või ibuprofeeni) kasutamine võib vähendada MicardisPlus'i toimet.

MicardisPlus koos toidu ja alkoholiga

Te võite MicardisPlus'i võtta koos toiduga või ilma.

Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole arstiga nõu pidanud. Alkohol võib vererõhku rohkem alandada ja/või suurendada pearingluse või minestustunde riski.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite raseduda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovitab arst lõpetada MicardisPlus'i kasutamise enne rasedumist või niipea, kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile MicardisPlus'i asemel välja mõne muu ravimi. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3. raseduskuud võib see põhjustada tõsiseid kahjustusi teie lapsele.

Imetamine

Teatage oma arstile, kui imetate last või kavatsete seda teha. MicardisPlus'i ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad MicardisPlus'i võtmise ajal pearinglust, minestus- või pööratustunnet. Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

MicardisPlus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

MicardisPlus sisaldab piimasuhkrut (laktoosi)

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

MicardisPlus sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 338 mg sorbitooli ühes tablettis. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas MicardisPlus'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. MicardisPlus'i võib võtta söögikordadest olenematult. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vähesese vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on võtta MicardisPlus'i iga päev, kuni teie arst ravi lõpetab.

Kui teie maks ei tööta korralikult, ei tohi tavaline annus ületada 40 mg telmisartaani üks kord ööpäevas.

Kui te võtate MicardisPlus'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südame töö. Samuti on teatatud aeglasest südame tööst, pearinglusest, oksendamisest

ja neerutalitluse vähenemisest, sh neerupuudulikkusest. Hüdroklorotiasiidi komponendist tingituna võivad esineda ka märkimisväärselt madal vererõhk ja väike kaaliumisisaldus veres, millest võivad tuleneda iiveldus, unisus ja lihasekrampid ja/või ebaregulaarsed südamelöögid, mida seostatakse samaaegselt kasutatavate ravimitega, nagu ravi sõrmkübara preparaatidega või teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate MicardisPlus'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, ärge muretsege. Võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui teil jäi ühel päeval tablett võtmata, siis võtke oma tavaline annus järgmisel päeval. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist.

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima.

Sepsis* (mida sageli nimetatakse veremürgistuseks, on raske infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (epidermise toksiline nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) või väga harvad (epidermise toksiline nekrolüüs, võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st), kuid äärmiselt tõsised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka MicardisPlus'i puhul.

MicardisPlus'i võimalikud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Pearinglus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Kaaliumi kontsentratsiooni vähenemine veres; ärevus; minestamine (sünnikoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); peapööritus (vertiigo); südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia); südame rütmihäired; vererõhu alanemine; järsk vererõhu alanemine püsti tõusmisel; õhupuudus/hingeldus (düsnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasespasmid; lihasevalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinna piirkonnas; kusihaappe kontsentratsiooni suurenemine veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Kopsutorude põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaappesisalduse suurenemine; naatriumisisalduse vähenemine, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); unehäired; nägemishäire; hägune nägemine; hingamisraskus; kõhuvalu; kõhukinnisus; kõhupuhitus (dyspepsia); iiveldus (oksendamise); maopõletik (gastriit); maksatalitluse häire (Jaapani patsientidel esineb see kõrvaltoime suurema tõenäosusega); nahapunetus (erüteem); allergilised reaktsioonid, nagu sügelus või lööve; liigihigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja valu jäsemetes (jalavalu); lihasekrampid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi koostisosaga eraldi, võivad olla ka MicardisPlus'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud selle ravimi kliinilistes uuringutes.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Ülemiste hingamisteede infektsioon (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, kusepõie põletik, vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumsisalduse suurenemine veres, südame löögisageduse vähenemine (bradükardia), köha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), veresuhkru sisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), unisus, sedehyäired, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid), hemoglobiini (verevalu) sisalduse vähenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooleturvest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

* See kõrvaltoime võis olla juhuslik või seotud seni tundmata mehhanismiga.

** Telmisartaani kasutamisega seoses on teatatud kopsukoe progresseeruva armistumise juhtudest. Siiski ei ole teada, kas selle põhjustajaks on telmisartaan.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vere rasvasisalduse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Iiveldus, väike magneesiumisisaldus veres, söögiisu vähenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski; suur kaltsiumisisaldus veres; suur suhkrusisaldus veres; peavalu; ebamugavustunne kõhus; naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi); sapi koostisosade hulga suurenemine veres (kolestaas ehk sapipais); valgusülitundlikkusreaktsioon; raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurõve diagnoosiga patsientidel, suur suhkrusisaldus uriinis (glükosuuria).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Vere punaliblede ebanormaalne lagunemine (hemolüütiline aneemia), luuüdi ei toimi normaalselt, vere valgeliblede hulga vähenemine (leukopeenia, agranulotsütoos), tõsised allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus), kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH suurenemine (happe-aluse tasakaalu häired, hüpokloreemiline alkaloos) veres, äge respiratoorne distress (nähud on muu hulgas raske õhupuudus/hingeldus, palavik, nõrkus ja segasus), kõhunäärmepõletik, luupusetaoline sündroom

(seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosseks luupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast), veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mittemelanoomne nahavähk); kõigi vererakkude vähesus või puudumine (aplastiline aneemia); nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik vedeliku kogunemine silma soonkesta (silma soonkesta efusioon) või äge suletud nurga glaukoom); naha kahjustused, nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele; lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus; neerukahjustus.

Üksikjuhtudel esineb naatriumisisalduse vähenemist, millega kaasnevad aju või närvidega seotud sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorientatsioon, huvi- või energiapuudus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MicardisPlus'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Eemaldage oma MicardisPlus'i tablett suletud blistrist alles vahetult enne selle võtmist.

Vahel võib blistri väliskihit eralduda blistritaskute vahelisest sisekihist. Kui see on juhtunud, siis ei ole tarvis midagi ette võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MicardisPlus sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid.
Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, punane raudoksiid (E172), naatriumhüdroksiid, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), sorbitool (E420).

Kuidas MicardisPlus välja näeb ja pakendi sisu

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletid on pikliku kujuga kahekihilised punast ja valget värvi tabletid, millele on graveeritud firma logo ja kood „H8“.

MicardisPlus on saadaval blistrites, mis sisaldavad 14, 28, 56, 84 või 98 tabletti, või üksikannuselistes blistrites, mis sisaldavad 28 × 1, 30 × 1 või 90 × 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

ja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

ja

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid telmisartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MicardisPlus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MicardisPlus'i võtmist
3. Kuidas MicardisPlus'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MicardisPlus'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MicardisPlus ja milleks seda kasutatakse

MicardisPlus on kahe toimeaine, telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Mõlemad toimeained aitavad kontrollida kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori blokaatoriteks. Angiotensiin II on inimorganismi produtseeritav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist ja seega vererõhu tõusu. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, nii et veresooned lõõgastuvad ja vererõhk alaneb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks, mis suurendades uriinieritust alandavad vererõhku.

Ravimata kõrgvererõhutõbi võib kahjustada veresooni mitmetes organites, mille tagajärjel võib vahel tekkida südameinfarkt, südame- või neerupuudulikkus, insult või pimedaks jäämine. Enne kahjustuse tekkimist ei esine tavaliselt mingeid kõrge vererõhu sümptomeid. Seega on oluline vererõhku regulaarselt mõõta, veendumaks, kas see on normaalsetes piirides.

MicardisPlus'i kasutatakse kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks täiskasvanutel, kellel MicardisPlus 80/12,5 mg ei ole vererõhu alandamiseks piisavalt efektiivne, või patsientidel, kellel on vererõhk eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi manustades.

2. Mida on vaja teada enne MicardisPlus'i võtmist

MicardisPlus'i ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes allergiline.
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem MicardisPlus'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõik „Rasedus“).
- kui teil esineb raskeid maksahäireid, nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häired) või mõni muu raske maksahaigus.

- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 ml uriini ööpäevas).
- kui arst on kindlaks teinud, et teie vere kaaliumisisaldus on väike või kaltsiumisisaldus on suur tase ja need ei allu ravile.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse kahjustus ja te saate ravi vererõhku alandava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie kohta, siis teatage sellest enne MicardisPlus'i võtmist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MicardisPlus'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt juhul, kui olete dehüdreeritud (teie organism on kaotanud liiga palju vedelikku) või teil esineb diureetilise ravist (vett väljutavatest tablettidest), piiratud soolasisaldusega dieedist, kõhulahtisusest, oksendamisest või hemofiltratsioonist tingitud soolade puudulikkus;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte ahenemine);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni kontsentratsiooni suurenemine (vee ja soola peetus organismis koos vere mitmesuguste mineraalainete tasakaaluhäiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka luupuseks) – haigus, mille korral organismi immuunsüsteem ründab organismi;
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast MicardisPlus'i võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskahjustus;
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahakahjustus. Hüdroklorotiasiidiga ravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mittemelanoomne nahavähk). Kaitske MicardisPlus'i võtmise ajal nahka päikesevalguse ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne MicardisPlus'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teave lõigus „MicardisPlus'i ei tohi võtta“;
- kui te võtate digoksiini;
- kui teil on varem pärast hüdroklorotiasidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või vedelikku kopsudes). Kui teil pärast MicardisPlus'i võtmist tekib raske õhupuudus/hingeldus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast MicardisPlus'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage MicardisPlus'i võtmist ise.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõik „Rasedus“).

Hüdroklorotiasiidiga ravi võib põhjustada organismis elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või -krampid, iiveldus, oksendamine, lihaseväsimus ja ebaloomulikult suur südame löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest oma arstile teatama.

Samuti peate teatama oma arstile, kui märkate endal naha suurenenud päikesetundlikkust koos päikesepõletuse sümptomitega (punetus, sügelus, turse, villide teke), mis tekivad normaalsest kiiremini.

Juhul kui teile teostatakse kirurgiline operatsioon või tuimastus, peate teatama oma arstile, et kasutate MicardisPlus'i.

MicardisPlus võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav MicardisPlus'i kasutada.

Muud ravimid ja MicardisPlus

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teie arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuste muutmist või muude ettevaatusabinõude rakendamist. Mõningatel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi võtmise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt MicardisPlus'iga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks;
- vere väikese kaaliumisisaldusega (hüpokaleemiaga) seostatavad ravimid, nagu teised diureetikumid (vett väljutavad tabletid), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid, nt prednisoon), AKTH (adrenokortikotroopne hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), naatriumbensüülpenitsilliin (antibiootikum) ning salitsüülhappe ja selle derivaadid;
- jodeeritud kontrastained, mida kasutatakse piltuuringute tegemisel;
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, AKE inhibiitorid, tsüklosporiin (immunosupressant) ja teised ravimid nagu naatriumhepariin (antikoagulant);
- ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse muutused veres, nagu südameravimid (nt digoksiin) või südamerütmi reguleerivad ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool), psüühikahäirete ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid, nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või teatud ravimid allergiliste reaktsioonide raviks (nt terfenadiin);
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid, nagu metformiin);
- vere rasvasisaldust vähendavad ravimid, nagu kolestüramiin ja kolestipool;
- vererõhku tõstvad ravimid, nagu noradrenaliin;
- lihaseid lõõgastavad ravimid, nagu tubokurariin;
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid;
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete, nagu seedetrakti spasmi, kusepõie spasmi, astma, merehaiguse, lihasspasmide, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel), nagu atropiin ja biperideen;
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguse raviks või profülaktikaks);
- teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, kortikosteroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA-d]), vähi-, podagra- ja liigesepõletiku ravimid;
- kui te võtate AKE inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teave lõikudes „MicardisPlus'i ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- digoksiin.

MicardisPlus võib suurendada teiste kõrge vererõhu raviks kasutatavate ravimite ja vererõhku alandava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad

madalat vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Kui teil on vaja MicardisPlus'i kasutamise ajal kohandada mõne teise ravimi annust, pidage nõu oma arstiga.

MSPVR-ide (mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite – nt aspiriini või ibuprofeeni) kasutamine võib vähendada MicardisPlus'i toimet.

MicardisPlus koos toidu ja alkoholiga

Te võite MicardisPlus'i võtta koos toiduga või ilma.

Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole arstiga nõu pidanud. Alkohol võib vererõhku rohkem alandada ja/või suurendada pearingluse või minestustunde riski.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite raseduda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovitab arst lõpetada MicardisPlus'i kasutamise enne rasedumist või niipea, kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile MicardisPlus'i asemel välja mõne muu ravimi. MicardisPlus'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3. raseduskuud võib see põhjustada tõsiseid kahjustusi teie lapsele.

Imetamine

Teatage oma arstile, kui imetate last või kavatsete seda teha. MicardisPlus'i ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad MicardisPlus'i võtmise ajal pearinglust, minestus- või pööritustunnet. Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

MicardisPlus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

MicardisPlus sisaldab piimasuhkrut (laktoosi)

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

MicardisPlus sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 338 mg sorbitooli ühes tableti kohta. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas MicardisPlus'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. MicardisPlus'i võib võtta söögikordadest olenematult. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses vees või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on võtta MicardisPlus'i iga päev, kuni teie arst ravi lõpetab.

Kui teie maks ei tööta korralikult, ei tohi tavaline annus ületada 40 mg telmisartaani üks kord ööpäevas.

Kui te võtate MicardisPlus'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südametöö. Samuti on teatatud aeglasest südametööst, pearinglusest, oksendamisest ja neerutalitluse vähenemisest, sh neerupuudulikkusest. Hüdroklorotiasiidi komponendist tingituna võivad esineda ka märkimisväärselt madal vererõhk ja väike kaaliumisisaldus veres, millest võivad tuleneda iiveldus, unisus ja lihasekrampid ja/või ebaregulaarsed südamelöögid, mida seostatakse samaaegselt kasutatavate ravimitega, nagu ravi sõrmkübara preparaatidega või teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate MicardisPlus'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, ärge muretsege. Võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui teil jäi ühel päeval tablett võtmata, siis võtke oma tavaline annus järgmisel päeval. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist.

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima.

Sepsis* (mida sageli nimetatakse veremürgistuseks, on raske infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmises kihil villide teke ja irdumine (epidermise toksiline nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) või väga harvad (epidermise toksiline nekrolüüs, võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st), kuid äärmiselt tõsised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka MicardisPlus'i puhul.

MicardisPlus'i võimalikud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Pearinglus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Kaaliumi kontsentratsiooni vähenemine veres; ärevus; minestamine (sünkoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); peapööritus (vertiigo); südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia); südame rütmihäired; vererõhu alanemine; järsk vererõhu alanemine püsti tõusmisel; õhupuudus/hingeldus (düsnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasespasmid; lihasevalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinna piirkonnas; kusihahe kontsentratsiooni suurenemine veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Kopsutorude põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaheesisalduse suurenemine; naatriumisisalduse vähenemine, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); unehäired; nägemishäire; hägune nägemine; hingamisraskus; kõhuvalu; kõhukinnisus; kõhupuhitus (düspepsia); iiveldus (oksendamine); maopõletik (gastriit); maksatalitluse häire (Jaapani patsientidel esineb see kõrvaltoime suurema tõenäosusega); nahapunetus (erüteem); allergilised reaktsioonid, nagu sügelus või lööve; liigihigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja valu jäsemetes (jalavalu); lihasekrampid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või

süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi koostisosaga eraldi, võivad olla ka MicardisPlus'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud selle ravimi kliinilistes uuringutes.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Ülemiste hingamisteede infektsioon (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, kusepõie põletik, vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumsisalduse suurenemine veres, südame löögisageduse vähenemine (bradükardia), kõha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), veresuhkru sisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), unisus, seedehäired, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid), hemoglobiini (verevalu) sisalduse vähenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooleturvest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

* See kõrvaltoime võis olla juhuslik või seotud seni tundmata mehhanismiga.

** Telmisartaani kasutamisega seoses on teatatud kopsukoe progresseeruva armistumise juhtudest. Siiski ei ole teada, kas selle põhjustajaks on telmisartaan.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vere rasvasisalduse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Iiveldus, väike magneesiumisisaldus veres, söögiisu vähenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski; suur kaltsiumisisaldus veres; suur suhkrusisaldus veres; peavalu; ebamugavustunne kõhus; naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi); sapi koostisosade hulga suurenemine veres (kolestaas ehk sapipais); valgusülitundlikkusreaktsioon; raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurõve diagnoosiga patsientidel, suur suhkrusisaldus uriinis (glükosuuria).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Vere punaliblede ebanormaalne lagunemine (hemolüütiline aneemia), luuüdi ei toimi normaalselt, vere valgeliblede hulga vähenemine (leukopeenia, agranulotsütoos), tõsised allergilised reaktsioonid (nt

ülitundlikkus), kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH suurenemine (happe-aluse tasakaalu häired, hüpokloreemiline alkaloos) veres, äge respiratoorne distress (nähud on muu hulgas raske õhupuudus/hingeldus, palavik, nõrkus ja segasus), kõhunäärmepõletik, luupusetaoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosseks luupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast), veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mittemelanoomne nahavähk); kõigi vererakkude vähesus või puudumine (aplastiline aneemia); nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik vedeliku kogunemine silma soonkesta (silma soonkesta efusioon) või äge suletud nurga glaukoom); naha kahjustused, nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele; lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus; neerukahjustus.

Üksikjuhtudel esineb naatriumisisalduse vähenemist, millega kaasnevad aju või närvidega seotud sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorientatsioon, huvi- või energiapuudus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MicardisPlus'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Eemaldage oma MicardisPlus'i tablett suletud blistrist alles vahetult enne selle võtmist.

Vahel võib blistri väliskihit eralduda blistritaskute vahelisest sisekihist. Kui see on juhtunud, siis ei ole tarvis midagi ette võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MicardisPlus sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid.
Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, kollane raudoksiid (E172), naatriumhüdroksiid, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), sorbitool (E420).

Kuidas MicardisPlus välja näeb ja pakendi sisu

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletid on pikliku kujuga kahekihilised kollast ja valget värvi tabletid, millele on graveeritud firma logo ja kood „H9“.

MicardisPlus on saadaval blistrites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti, või üksikannuselistes blistrites, mis sisaldavad 28 × 1, 30 × 1 või 90 × 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

ja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

ja

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.