PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 112 mg laktoze hidrata što odgovara 107 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 169 mg sorbitola (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 112 mg laktoze hidrata što odgovara 107 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete
Crveno-bijela dvoslojna duguljasta tableta duljine 5,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom „H4“.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete
Crveno-bijela dvoslojna duguljasta tableta duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom „H8“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Ova fiksna kombinacija doza namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza svake od dviju komponenti prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza. Kada je to klinički odgovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

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

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije bubrega
Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, fiksna kombinacija doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, MicardisPlus se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno. Fiksna kombinacija doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka MicardisPlus u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka MicardisPlus u djece i adolescenata.

Način primjene
Tablete MicardisPlus namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. MicardisPlus se može uzimati s hranom ili bez nje.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka
MicardisPlus treba čuvati u zapečaćenom blisteru zbog higroskopnog svojstva tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/HCTZ s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća
Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre
Telmisartan/HCTZ ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnom opstrukcijom ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom na to da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. U ovih bolesnika očekuje se smanjeni klirens telmisartana u jetri.

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

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

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega
Telmisartan/HCTZ ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo u pogledu primjene kombinacije telmisartan/HCTZ u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/HCTZ skromno je u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Bolesnici s deplecijom volumena i/ili natrija
Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog snažne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo deplecija volumena i/ili natrija, moraju se korigirati prije primjene lijeka MicardisPlus.
Uz primjenu HCTZ-a uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

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

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron
U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise prvenstveno o djelovanju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

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

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i s ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji imaju aortalnu ili mitralnu stenozu ili opstruktivnu hipertrofičnu kardiomiopatiju.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok u bolesnika sa šećernom bolešću na inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se u ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentna šećerna bolest može postati manifestna tijekom terapije tiazidima.

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

Neravnoteža elektrolita
Kao i u svih bolesnika liječenih diureticima, mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalijemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalijemija

Iako se hipokalijemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može smanjiti hipokalijemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalijemije veći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i u bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalijemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonističkom djelovanju telmisartanske komponente ovog lijeka na receptore angiotenzina II (AT_1), može doći do pojave hiperkalijemije. Iako klinički značajna hiperkalijemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/HCTZ, rizični faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju bubrežnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te šećernu bolest. Ako se uz kombinaciju telmisartan/HCTZ istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij, potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkaloza

Deficit klorida općenito je blag i obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

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

- Hipomagnezemija

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

Etničke razlike
Kao što je uočeno za sve druge blokatore receptora angiotenzina II, telmisartan je manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba koje nisu crne rase, možda zbog veće prevalencije stanja sa sniženim vrijednostima renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca
Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito
Reakcije preosjetljivosti na HCTZ mogu se pojaviti u bolesnika s anamnezom ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije u bolesnika s takvom anamnezom.
Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog eritemskog lupusa zabilježeno je pri primjeni tiazidskih diuretika, uključujući HCTZ.
Zabilježeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid je sulfonamid koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštrine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno je liječenje prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Možda će biti potrebno razmotriti promptno medicinsko ili kirurško liječenje ako se intraokularni tlak ne uspije kontrolirati. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma,* BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti HCTZ-u zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja temeljena na danskom Nacionalnom registru za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

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

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

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih blokatorima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene blokatora receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

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

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

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Jodirana kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalijemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).
Ako se ovi lijekovi moraju propisati uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu
Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG-a kada se telmisartan/HCTZ uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalijemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.
- antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa
Hipokalijemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupu aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

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

Ostali antihipertenzivi
Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

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

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)
Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

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

Smole kolestiramin i kolestipol
Smole anionskih izmjenjivača narušavaju apsorpciju HCTZ-a.

Nesteroidni protuupalni lijekovi
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika i antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.
Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom funkcijom bubrega) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta do 2,5 puta AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može biti smanjen.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)
HCTZ može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom na to da HCTZ može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

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

Beta-blokatori i diazoksid
Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida.

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

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivne učinke svih antihipertenziva, uključujući telmisartan: baklofen, amifostin.
Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati konzumacijom alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci vezani uz teratogeni rizik nakon izloženosti ACE inhbitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućuju konačan zaključak. Međutim, ne može se isključiti malen porast rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu klasu lijekova. Osim ako se produljena terapija blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra nužnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II treba se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka.

Poznato je da izloženost blokatorima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnij, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).
Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i razvoja lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II mora se pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo s HCTZ-om tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja HCTZ-a, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

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

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje
Budući da ne postoje dostupni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja, primjena kombinacije telmisartan/HCTZ se ne preporučuje i prednost se daje drugim lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, osobito tijekom razdoblja dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

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

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.
U nekliničkim ispitivanjima učinci telmisartana i HCTZ-a na plodnost muškaraca i žena nisu uočeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MicardisPlus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/HCTZ mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešća zabilježena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).

Ukupna incidencija nuspojava zabilježenih uz kombinaciju telmisartan/HCTZ usporediva je s onima zabilježenima uz sam telmisartan u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima u koja je bilo uključeno 1471 bolesnika randomiziranih u skupine koje su primale telmisartan plus HCTZ (835) ili samo telmisartan (636). Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava
Nuspojave zabilježene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće pojavljuju ($p \leq 0,05$) uz kombinaciju telmisartan plus HCTZ nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima, mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/HCTZ.
Nuspojave koje su prethodno zabilježene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka MicardisPlus, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su poredane prema kategorijama učestalosti prema sljedećem pravilu: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		MicardisPlus	**Telmisartan[a]**	**Hidroklorotiazid**
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko[2]	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitična anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalijemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često

	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko[1,2]	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko

Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre	rijetko[2]	rijetko[2]	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko[1]		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfukcija	manje često		često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	

	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

[1] Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.
[2] Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.
[a] Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava zabilježenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis odabranih nuspojava

Abnormalna funkcija jetre / poremećaj rada jetre
Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre / poremećaja rada jetre nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se u bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa
U ispitivanju PRoFESS uočena je povećana incidencija sepse s telmisartanom u usporedbi s placebom. Taj događaj može biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća
Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je vremenska povezanost slučajeva intersticijske bolesti pluća s unosom telmisartana. Međutim, nije utvrđena uzročna povezanost.

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

Intestinalni angioedem
Nakon primjene blokatora receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

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

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se HCTZ uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi
Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom bile su hipotenzija i tahikardija. Također su zabilježeni bradikardija, omaglica, povraćanje, porast kreatinina u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje HCTZ-om povezano je s deplecijom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje
Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom. Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa lijeka i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Elektroliti i kreatinin u serumu moraju se često pratiti. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti na leđa i brzo dati nadomjestke soli i volumena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

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

Mehanizam djelovanja
Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator receptora angiotenzina II podtipa 1 (AT_1). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT_1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvo parcijalno agonističko djelovanje na AT_1 receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT_1 receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT_2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Telmisartan smanjuje razine aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.
Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira porast krvnog tlaka izazvan angiotenzinom II. Inhibitorni učinak održava se tijekom 24 sata, a još uvijek se može izmjeriti do 48 sati.

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

Farmakodinamički učinci
Liječenje esencijalne hipertenzije
Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje očit unutar 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja i održava se tijekom dugotrajne terapije. Antihipertenzivni učinak stalno je prisutan tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kako je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80 % nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima).

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Telmisartan je po svojoj antihipertenzivnoj djelotvornosti usporediv s tvarima koje pripadaju drugim skupinama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak postupno se vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom razdoblja od nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj (engl. *rebound*) hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža u bolesnika liječenih telmisartanom nego onih koji su primali inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima u kliničkim ispitivanjima koja su izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Kardiovaskularna prevencija
Ispitivanje ONTARGET (prema engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25 620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili šećerne bolesti tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), što je populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

Bolesnici su randomizirani u jednu od tri sljedeće skupine liječenja: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ili kombinacija telmisartana 80 mg i ramiprila 10 mg (n = 8502) uz prosječno trajanje praćenja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak ramiprilu u smanjenju primarne kompozitne mjere ishoda koju su činile kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarne mjere ishoda bila je slična u skupinama na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer hazarda za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 na granici od 1,13). Stopa općeg mortaliteta iznosila je 11,6 % u bolesnika liječenih telmisartanom i 11,8 % u bolesnika liječenih ramiprilom.

Pokazalo se da je telmisartan slično učinkovit kao i ramipril u unaprijed određenoj sekundarnoj mjeri ishoda koja je uključila kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], što je primarna mjera ishoda referentnog ispitivanja HOPE (engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) koje je ispitivalo učinak ramiprila u odnosu na placebo.

Bolesnici s netolerancijom na ACE inhibitore randomizirani u ispitivanju TRANSCEND, s inače sličnim kriterijima uključenja kao i ispitivanje ONTARGET, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n = 2954) ili placebo (n = 2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarne kompozitne mjere ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebu s omjerom hazarda od 0,92 (95 % CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebom u unaprijed određenoj sekundarnoj kompozitnoj mjeri ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana korist u odnosu na na kardiovaskularni mortalitet (omjer hazarda 1,03, 95 % CI 0,85-1,24).

Kašalj i angioedem rjeđe su zabilježeni u bolesnika liječenih telmisartanom nego u bolesnika liječenih ramiprilom, dok je hipotenzija češće zabilježena s telmisartanom.

Kombiniranje telmisartana s ramiprilom nije imalo dodatnu korist u odnosu na sam ramipril ili telmisartan. Kardiovaskularni mortalitet i opći mortalitet u ovoj su kombinaciji bili brojčano veći. Nadalje, u skupini koja je primala kombinaciju postojala je znatno veća incidencija hiperkalijemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope. Stoga se primjena kombinacije telmisartana i ramiprila ne preporučuje u ovoj populaciji.

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (PRoFESS, od engl. „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*”) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70 % naspram 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00-2,06)]. Incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana u bolesnika koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14-3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina II.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Kardiovaskularna prevencija“.
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.
ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da dugotrajno liječenje HCTZ-om smanjuje rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci fiksne kombinacije doza telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet trenutno nisu poznati.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno je ispitivanje uključilo populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a uparenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥ 50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR-om od 1,29 (95 % CI 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95 % CI 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo je ispitivanje pokazalo moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja HCTZ-u: 633 slučaja raka usana upareno je s 63 067 kontrola iz populacije, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazana je prilagođenim OR-om od 2,1 (95 % CI 1,7-2,6) s povećanjem na OR od 3,9 (3,0-4,9) uz visoku dozu HCTZ-a (~25 000 mg) i OR od 7,7 (5,7-10,5) uz najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija
Telmisartan: Nakon peroralne primjene vršne koncetracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42 % odnosno 58 %. Hrana u vrlo maloj mjeri smanjuje bioraspoloživost telmisartana, uz smanjenje površine ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) za oko 6 % uz tabletu od 40 mg i oko 19 % nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncetracije u plazmi slične su bez obzira na to je li telmisartan uzet natašte ili s hranom. Ne očekuje se da malo smanjenje AUC-a uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncetracije HCTZ-a postižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne bubrežne ekskrecije HCTZ-a, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60 %.

Distribucija
Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (> 99,5 %), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, što upućuje na dodatno vezanje u tkivima.
Za proteine u plazmi vezano je 64 % hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije je 0,8 ± 0,3 l/kg.

Biotransformacija
Telmisartan se metabolizira konjugacijom čime nastaje farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid ishodne tvari jedini je metabolit koji je otkriven u ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11 % mjerene radioaktivnosti u plazmi. Izoenzimi citokroma P450 nisu uključeni u metabolizam telmisartana.
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija
Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C-označenog telmisartana, veći dio primijenjene doze (> 97 %) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni klirens telmisartana iz plazme nakon peroralne primjene je > 1500 ml/min. Terminalni poluvijek eliminacije je > 20 sati.
Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60 % oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Terminalni poluvijek eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Linearnost/nelinearnost
Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nelinearna je u dozama od 20 mg do 160 mg, s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i AUC) s povećanjem doza. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija
Starije osobe
Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

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

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvijek eliminacije nepromijenjeno je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega brzina je eliminacije HCTZ-a smanjena. U tipičnom ispitivanju u bolesnika s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvijek eliminacije HCTZ-a bilo je povećano. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvijek eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre pokazala su porast apsolutne bioraspoloživosti do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije nije promijenjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti istodobne primjene telmisartana i HCTZ-a provedenima u normotenzivnih štakora i pasa, doze koje su dovele do izloženosti usporedive s onom u kliničkom terapijskom rasponu nisu proizvele dodatne promjene koje već nisu bile primijećene pri primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih ispitivanja s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatorima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i oštećenje želučane sluznice. Želučane lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjeskom otopine soli i grupnim smještajem životinja. U pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološkog djelovanja telmisartana.

Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Nije bilo dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja telmisartana u *in vitro* ispitivanjima, niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa. Ispitivanja s HCTZ-om pokazala su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Za fetotoksični potencijal kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)

crveni željezov oksid (E172)
natrijev hidroksid
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:
- Blister s 14, 28, 56, 84 ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 × 1, 30 × 1 ili 90 × 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

MicardisPlus je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopnih svojstava tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera tek neposredno prije primjene.
Povremeno se može primijetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 99 mg laktoze hidrata što odgovara 94 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Žuto-bijela duguljasta tableta duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom „H9“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

MicardisPlus je fiksna kombinacija doza (80 mg telmisartana/25 mg hidroklorotiazida (HCTZ)) indicirana u odraslih čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati lijekom MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana/12,5 mg HCTZ-a) ili odraslih koji su prethodno stabilizirani zasebnim terapijama telmisartana i HCTZ-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Ova fiksna kombinacija doza namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza svake od dviju komponenti prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza. Kada je to klinički odgovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

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

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

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije bubrega
Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, fiksna kombinacija doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, MicardisPlus se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno. Fiksna kombinacija doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka MicardisPlus u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka MicardisPlus u djece i adolescenata.

Način primjene
Tablete MicardisPlus namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. MicardisPlus se može uzimati s hranom ili bez nje.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka
MicardisPlus treba čuvati u zapečaćenom blisteru zbog higroskopnog svojstva tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/HCTZ s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća
Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre
Telmisartan/HCTZ ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnom opstrukcijom ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom na to da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. U ovih bolesnika očekuje se smanjeni klirens telmisartana u jetri.

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

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

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega
Telmisartan/HCTZ ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo u pogledu primjene kombinacije telmisartan/HCTZ u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/HCTZ skromno je u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Bolesnici s deplecijom volumena i/ili natrija
Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog snažne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo deplecija volumena i/ili natrija, moraju se korigirati prije primjene lijeka MicardisPlus.
Uz primjenu HCTZ-a uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

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

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron
U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise prvenstveno o djelovanju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

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

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i s ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji imaju aortalnu ili mitralnu stenozu ili opstruktivnu hipertrofičnu kardiomiopatiju.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok u bolesnika sa šećernom bolešću na inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se u ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentna šećerna bolest može postati manifestna tijekom terapije tiazidima.

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

Neravnoteža elektrolita

Kao i u svih bolesnika liječenih diureticima, mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalijemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalijemija

Iako se hipokalijemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može smanjiti hipokalijemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalijemije veći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i u bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalijemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonističkom djelovanju telmisartanske komponente ovog lijeka na receptore angiotenzina II (AT_1), može doći do pojave hiperkalijemije. Iako klinički značajna hiperkalijemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/HCTZ, rizični faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju bubrežnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te šećernu bolest. Ako se uz kombinaciju telmisartan/HCTZ istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij, potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkaloza

Deficit klorida općenito je blag i obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

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

- Hipomagnezemija

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

Etničke razlike

Kao što je uočeno za sve druge blokatore receptora angiotenzina II, telmisartan je manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba koje nisu crne rase, možda zbog veće prevalencije stanja sa sniženim vrijednostima renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na HCTZ mogu se pojaviti u bolesnika s anamnezom ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije u bolesnika s takvom anamnezom.
Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog eritemskog lupusa zabilježeno je pri primjeni tiazidskih diuretika, uključujući HCTZ.
Zabilježeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid je sulfonamid koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštrine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno je liječenje prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Možda će biti potrebno razmotriti promptno medicinsko ili kirurško liječenje ako se intraokularni tlak ne uspije kontrolirati. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma,* BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti HCTZ-u zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja temeljena na danskom Nacionalnom registru za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

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

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

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih blokatorima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene blokatora receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

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

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Jodirana kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalijemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).
Ako se ovi lijekovi moraju propisati uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

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

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

Glikozidi digitalisa
Hipokalijemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupu aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

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

Ostali antihipertenzivi
Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i

smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)
Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

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

Smole kolestiramin i kolestipol
Smole anionskih izmjenjivača narušavaju apsorpciju HCTZ-a.

Nesteroidni protuupalni lijekovi
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika i antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.
Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom funkcijom bubrega) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta do 2,5 puta AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može biti smanjen.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)
HCTZ može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom na to da HCTZ može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

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

Beta-blokatori i diazoksid
Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida.

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

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivne učinke svih antihipertenziva, uključujući telmisartan: baklofen, amifostin.
Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati konzumacijom alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci vezani uz teratogeni rizik nakon izloženosti ACE inhbitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućuju konačan zaključak. Međutim, ne može se isključiti malen porast rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu klasu lijekova. Osim ako se produljena terapija blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra nužnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II treba se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka.

Poznato je da izloženost blokatorima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnij, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).
Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i razvoja lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II mora se pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo s HCTZ-om tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja HCTZ-a, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

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

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje
Budući da ne postoje dostupni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja, primjena kombinacije telmisartan/HCTZ se ne preporučuje i prednost se daje drugim lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, osobito tijekom razdoblja dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

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

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.
U nekliničkim ispitivanjima učinci telmisartana i HCTZ-a na plodnost muškaraca i žena nisu uočeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MicardisPlus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/HCTZ mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešća zabilježena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).

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

Tablični popis nuspojava
Nuspojave zabilježene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće pojavljuju ($p \leq 0,05$) uz kombinaciju telmisartan plus HCTZ nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima, mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/HCTZ.
Nuspojave koje su prethodno zabilježene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka MicardisPlus, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su poredane prema kategorijama učestalosti prema sljedećem pravilu: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		MicardisPlus	**Telmisartan[a]**	**Hidroklorotiazid**
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko[2]	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitična anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalijemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko

Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	Intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko[1,2]	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre	rijetko[2]	rijetko[2]	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko[1]		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfukcija	manje često		često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

[1] Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.
[2] Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.
[a] Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava zabilježenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis odabranih nuspojava

Abnormalna funkcija jetre / poremećaj rada jetre
Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre / poremećaja rada jetre nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se u bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa
U ispitivanju PRoFESS uočena je povećana incidencija sepse s telmisartanom u usporedbi s placebom. Taj događaj može biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća
Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je vremenska povezanost slučajeva intersticijske bolesti pluća s unosom telmisartana. Međutim, nije utvrđena uzročna povezanost.

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

Intestinalni angioedem
Nakon primjene blokatora receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

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

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se HCTZ uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi
Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom bile su hipotenzija i tahikardija. Također su zabilježeni bradikardija, omaglica, povraćanje, porast kreatinina u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje HCTZ-om povezano je s deplecijom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje
Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom. Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa lijeka i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Elektroliti i kreatinin u serumu moraju se često pratiti. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti na leđa i brzo dati nadomjestke soli i volumena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

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

Mehanizam djelovanja
Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator receptora angiotenzina II podtipa 1 (AT_1). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT_1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvo parcijalno agonističko djelovanje na AT_1 receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT_1 receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT_2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Telmisartan smanjuje razine aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.
Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira porast krvnog tlaka izazvan angiotenzinom II. Inhibitorni učinak održava se tijekom 24 sata, a još uvijek se može izmjeriti do 48 sati.

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

Farmakodinamički učinci
Liječenje esencijalne hipertenzije
Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje očit unutar 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja i održava se tijekom dugotrajne terapije. Antihipertenzivni učinak stalno je prisutan tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kako je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80 % nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima).

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Telmisartan je po svojoj antihipertenzivnoj djelotvornosti usporediv s tvarima koje pripadaju drugim skupinama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (djelotvornost ocjenjivana u n = 687 bolesnika) u osoba koje nisu reagirale na kombinaciju 80 mg/12,5 mg, pokazao se

inkrementalni učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacijom 80 mg/25 mg za 2,7/1,6 mmHg (sistolički/dijastolički krvni tlak) (razlika u prilagođenim srednjim vrijednostima promjene u odnosu na početnu vrijednost) u odnosu na stalno liječenje s kombinacijom 80 mg/12,5 mg. U ispitivanju praćenja s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mmHg (sistolički/dijastolički krvni tlak).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od 8 tjedana, u odnosu na valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana u n = 2121 bolesnika) pokazao se značajno veći učinak snižavanja krvnog tlaka i to za 2,2/1,2 mmHg (sistolički/dijastolički krvni tlak) (razlika u prilagođenim srednjim vrijednostima promjene u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak postupno se vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom razdoblja od nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj (engl. *rebound*) hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža u bolesnika liječenih telmisartanom nego onih koji su primali inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima u kliničkim ispitivanjima koja su izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Kardiovaskularna prevencija
Ispitivanje ONTARGET (prema engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25 620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili šećerne bolesti tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), što je populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

Bolesnici su randomizirani u jednu od tri sljedeće skupine liječenja: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ili kombinacija telmisartana 80 mg i ramiprila 10 mg (n = 8502) uz prosječno trajanje praćenja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak ramiprilu u smanjenju primarne kompozitne mjere ishoda koju su činile kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarne mjere ishoda bila je slična u skupinama na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer hazarda za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 na granici od 1,13). Stopa općeg mortaliteta iznosila je 11,6 % u bolesnika liječenih telmisartanom i 11,8 % u bolesnika liječenih ramiprilom.

Pokazalo se da je telmisartan slično učinkovit kao i ramipril u unaprijed određenoj sekundarnoj mjeri ishoda koja je uključila kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], što je primarna mjera ishoda referentnog ispitivanja HOPE (engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) koje je ispitivalo učinak ramiprila u odnosu na placebo.

Bolesnici s netolerancijom na ACE inhibitore randomizirani u ispitivanju TRANSCEND, s inače sličnim kriterijima uključenja kao i ispitivanje ONTARGET, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n = 2954) ili placebo (n = 2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarne kompozitne mjere ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebu s omjerom hazarda od 0,92 (95 % CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebom u unaprijed određenoj sekundarnoj kompozitnoj mjeri ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana korist u odnosu na kardiovaskularni mortalitet (omjer hazarda 1,03, 95 % CI 0,85-1,24).

Kašalj i angioedem rjeđe su zabilježeni u bolesnika liječenih telmisartanom nego u bolesnika liječenih ramiprilom, dok je hipotenzija češće zabilježena s telmisartanom.

Kombiniranje telmisartana s ramiprilom nije imalo dodatnu korist u odnosu na sam ramipril ili telmisartan. Kardiovaskularni mortalitet i opći mortalitet u ovoj su kombinaciji bili brojčano veći. Nadalje, u skupini koja je primala kombinaciju postojala je znatno veća incidencija hiperkalijemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope. Stoga se primjena kombinacije telmisartana i ramiprila ne preporučuje u ovoj populaciji.

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (PRoFESS, od engl. „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*“) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70 % naspram 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00-2,06)]. Incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana u bolesnika koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14-3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina II.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Kardiovaskularna prevencija“.
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.
ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da dugotrajno liječenje HCTZ-om smanjuje rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci fiksne kombinacije doza telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet trenutno nisu poznati.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno je ispitivanje uključilo populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a uparenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥ 50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR-om od 1,29 (95 % CI 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95 % CI 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo je ispitivanje pokazalo moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja HCTZ-u: 633 slučaja raka usana

upareno je s 63 067 kontrola iz populacije, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazana je prilagođenim OR-om od 2,1 (95 % CI 1,7-2,6) s povećanjem na OR od 3,9 (3,0-4,9) uz visoku dozu HCTZ-a (~25 000 mg) i OR od 7,7 (5,7-10,5) uz najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija
Telmisartan: Nakon peroralne primjene vršne koncetracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42 % odnosno 58 %. Hrana u vrlo maloj mjeri smanjuje bioraspoloživost telmisartana, uz smanjenje površine ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) za oko 6 % uz tabletu od 40 mg i oko 19 % nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncetracije u plazmi slične su bez obzira na to je li telmisartan uzet natašte ili s hranom. Ne očekuje se da malo smanjenje AUC-a uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncetracije HCTZ-a postižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne bubrežne ekskrecije HCTZ-a, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60 %.

Distribucija
Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (> 99,5 %), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, što upućuje na dodatno vezanje u tkivima.
Za proteine u plazmi vezano je 64 % hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije je 0,8 ± 0,3 l/kg.

Biotransformacija
Telmisartan se metabolizira konjugacijom čime nastaje farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid ishodne tvari jedini je metabolit koji je otkriven u ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11 % mjerene radioaktivnosti u plazmi. Izoenzimi citokroma P450 nisu uključeni u metabolizam telmisartana.
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija
Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C-označenog telmisartana, veći dio primijenjene doze (> 97 %) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni klirens telmisartana iz plazme nakon peroralne primjene je > 1500 ml/min. Terminalni poluvijek eliminacije je > 20 sati.
Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60 % oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Terminalni poluvijek eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Linearnost/nelinearnost
Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nelinearna je u dozama od 20 mg do 160 mg, s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i AUC) s povećanjem doza. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija
Starije osobe
Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

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

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvijek eliminacije nepromijenjen je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega brzina je eliminacije HCTZ-a smanjena. U tipičnom ispitivanju u bolesnika s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvijek eliminacije HCTZ-a bilo je povećano. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvijek eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre pokazala su porast apsolutne bioraspoloživosti do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije nije promijenjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena dodatna pretklinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom 80 mg/25 mg. Prethodna pretklinička ispitivanja sigurnosti istodobne primjene telmisartana i HCTZ-a provedena u normotenzivnih štakora i pasa, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedive s onom u kliničkom terapijskom rasponu, nisu pokazala dodatne promjene koje već nisu bile primijećene pri primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih ispitivanja s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatorima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i oštećenje želučane sluznice. Želučane lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjeskom otopine soli i grupnim smještajem životinja. U pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološkog djelovanja telmisartana.

Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Nije bilo dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja telmisartana u *in vitro* ispitivanjima, niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa. Ispitivanja s HCTZ-om pokazala su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Za fetotoksični potencijal kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:
- Blister s 14, 28, 56 ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 × 1, 30 × 1 ili 90 × 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

MicardisPlus je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopnih svojstava tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera tek neposredno prije primjene.
Povremeno se može primijetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/02/213/017-023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti svake tri godine.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
84 tablete
90 × 1 tableta
98 tableta
28 × 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
84 tablete
90 × 1 tableta
98 tableta
28 × 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
90 × 1 tableta
98 tableta
28 × 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV LIJEKA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi

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

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u Vašem tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila, čime se povisuje krvni tlak. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II, tako da se krvne žile šire, a krvni tlak snižava.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara ili sljepoće. Prije pojave oštećenja obično nema simptoma visokog krvnog tlaka. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak i pratiti je li unutar normalnog raspona.

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus

Nemojte uzimati MicardisPlus
- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (Također je bolje izbjegavati MicardisPlus u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške probleme s jetrom kao što su kolestaza ili bilijarna opstrukcija (problemi s otjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre
- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan)

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

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

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

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

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

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka MicardisPlus, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati MicardisPlus bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. MicardisPlus se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca jer može izazvati ozbiljna oštećenja Vašeg djeteta ako se primjenjuje u ovom stadiju (pogledajte dio o trudnoći).

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

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

U slučaju kirurškog zahvata ili primanja anestetika, trebate obavijestiti svog liječnika da uzimate MicardisPlus.

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

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena MicardisPlusa kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i MicardisPlus
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu ovih drugih lijekova ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima, možda ćete morati prestati uzimati jedan od tih lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove koji su navedeni u nastavku, a uzimaju se istovremeno s lijekom MicardisPlus:

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

MicardisPlus može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova koji mogu sniziti krvni tlak (npr. baklofenak, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva, što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagodbu doze drugih lijekova koje uzimate istodobno s lijekom MicardisPlus.

Učinak lijeka MicardisPlus može se smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidne protuupalne lijekove, npr. acetilsalicilatnu kiselinu ili ibuprofen).

MicardisPlus s hranom i alkoholom
MicardisPlus možete uzimati s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene lijeka MicardisPlus. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

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

MicardisPlus sadrži mliječni šećer (laktoza)
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

MicardisPlus sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži 169 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati MicardisPlus

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

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

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

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

Ako ste zaboravili uzeti MicardisPlus
Ako ste zaboravili uzeti dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao prije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

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

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“) teška je infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza; može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba), ali su iznimno ozbiljne i bolesnici trebaju prekinuti uzimati lijek te odmah posjetiti svog liječnika. Ako se ove nuspojave ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse opažena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za MicardisPlus.

Moguće nuspojave MicardisPlusa:

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

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Upala dišnih puteva koji vode u pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog eritemskog lupusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

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

Telmisartan
U bolesnika koji uzimaju samo telmisartan zabilježene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporen rad srca (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (u osoba sa šećernom bolešću), izrazita pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Progresivno (napredujuće) stvaranje ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Događaj je mogao biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog stvaranja ožiljaka u tkivu pluća zabilježeni su tijekom uzimanja telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan bio uzrok.

Hidroklorotiazid
U bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazidom zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest

pod nazivom sistemski eritemski lupus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), pogoršanje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

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

5. Kako čuvati MicardisPlus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MicardisPlus sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid.
  Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako MicardisPlus izgleda i sadržaj pakiranja
MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete su crveno-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H4“.
MicardisPlus je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, 84, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 × 1, 30 × 1, ili 90 × 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

i

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

i

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

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

België/Belgique/Belgien
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 A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. 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 Bucureşti
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

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi

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

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u Vašem tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila, čime se povisuje krvni tlak. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II, tako da se krvne žile šire, a krvni tlak snižava.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara ili sljepoće. Prije pojave oštećenja obično nema simptoma visokog krvnog tlaka. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak i pratiti je li unutar normalnog raspona.

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus

Nemojte uzimati MicardisPlus
- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (Također je bolje izbjegavati MicardisPlus u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške probleme s jetrom kao što su kolestaza ili bilijarna opstrukcija (problemi s otjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre
- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan)

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

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

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

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

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

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka MicardisPlus, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati MicardisPlus bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. MicardisPlus se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca jer može izazvati ozbiljna oštećenja Vašeg djeteta ako se primjenjuje u ovom stadiju (pogledajte dio o trudnoći).

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

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

U slučaju kirurškog zahvata ili primanja anestetika, trebate obavijestiti svog liječnika da uzimate MicardisPlus.

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

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena MicardisPlusa kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i MicardisPlus
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu ovih drugih lijekova ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima, možda ćete morati prestati uzimati jedan od tih lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove koji su navedeni u nastavku, a uzimaju se istovremeno s lijekom MicardisPlus:

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

MicardisPlus može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova koji mogu sniziti krvni tlak (npr. baklofenak, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva, što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagodbu doze drugih lijekova koje uzimate istodobno s lijekom MicardisPlus.

Učinak lijeka MicardisPlus može se smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen).

MicardisPlus s hranom i alkoholom
MicardisPlus možete uzimati s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene lijeka MicardisPlus. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

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

MicardisPlus sadrži mliječni šećer (laktoza)
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati MicardisPlus

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

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

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

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

Ako ste zaboravili uzeti MicardisPlus
Ako ste zaboravili uzeti dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao prije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

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

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“) teška je infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza; može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba), ali su iznimno ozbiljne i bolesnici trebaju prekinuti uzimati lijek te odmah posjetiti svog liječnika. Ako se ove nuspojave ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse opažena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za MicardisPlus.

Moguće nuspojave MicardisPlusa:

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

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Upala dišnih puteva koji vode u pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog eritemskog

lupusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

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

Telmisartan
U bolesnika koji uzimaju samo telmisartan zabilježene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporen rad srca (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (u osoba sa šećernom bolešću), izrazita pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Progresivno (napredujuće) stvaranje ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Događaj je mogao biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog stvaranja ožiljaka u tkivu pluća zabilježeni su tijekom uzimanja telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan bio uzrok.

Hidroklorotiazid
U bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazidom zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske

reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest pod nazivom sistemski eritemski lupus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), pogoršanje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

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

5. Kako čuvati MicardisPlus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MicardisPlus sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid.
  Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako MicardisPlus izgleda i sadržaj pakiranja
MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete su crveno-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H8“.
MicardisPlus je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, 84, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 × 1, 30 × 1, ili 90 × 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

i

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

i

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

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

België/Belgique/Belgien
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 A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. 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 Bucureşti
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

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je MicardisPlus i za što se koristi

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

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u Vašem tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila, čime se povisuje krvni tlak. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II, tako da se krvne žile šire, a krvni tlak snižava.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara ili sljepoće. Prije pojave oštećenja obično nema simptoma visokog krvnog tlaka. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak i pratiti je li unutar normalnog raspona.

MicardisPlus se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) u odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu lijeka MicardisPlus 80/12,5 mg ili u bolesnika koji su prethodno bili stabilizirani na telmisartanu i hidroklorotiazidu koji su primjenjivani kao zasebni lijekovi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MicardisPlus

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

- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan)
- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu funkciju bubrega i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

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

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

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

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

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka MicardisPlus, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati MicardisPlus bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. MicardisPlus se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca jer može izazvati ozbiljna oštećenja Vašeg djeteta ako se primjenjuje u ovom stadiju (pogledajte dio o trudnoći).

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

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

U slučaju kirurškog zahvata ili primanja anestetika, trebate obavijestiti svog liječnika da uzimate MicardisPlus.

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

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena MicardisPlusa kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i MicardisPlus
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu ovih drugih lijekova ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima, možda ćete morati prestati uzimati jedan od tih lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove koji su navedeni u nastavku, a uzimaju se istovremeno s lijekom MicardisPlus:

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

MicardisPlus može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova koji mogu sniziti krvni tlak (npr. baklofenak, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva, što možete primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagodbu doze drugih lijekova koje uzimate istodobno s lijekom MicardisPlus.

Učinak lijeka MicardisPlus se može smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen).

MicardisPlus s hranom i alkoholom
MicardisPlus možete uzimati s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene lijeka MicardisPlus. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

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

MicardisPlus sadrži mliječni šećer (laktoza)
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati MicardisPlus

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

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

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

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

Ako ste zaboravili uzeti MicardisPlus
Ako ste zaboravili uzeti dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao prije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

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

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“) teška je infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza; može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba), ali su iznimno ozbiljne i bolesnici trebaju prekinuti uzimati lijek te odmah posjetiti svog liječnika. Ako se ove nuspojave ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse opažena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za MicardisPlus.

Moguće nuspojave MicardisPlusa:

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

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Upala dišnih puteva koji vode u pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog eritemskog

lupusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

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

Telmisartan
U bolesnika koji uzimaju samo telmisartan zabilježene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporen rad srca (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (u osoba sa šećernom bolešću), izrazita pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Progresivno (napredujuće) stvaranje ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Događaj je mogao biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog stvaranja ožiljaka u tkivu pluća zabilježeni su tijekom uzimanja telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan bio uzrok.

Hidroklorotiazid
U bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazidom zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske

reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest pod nazivom sistemski eritemski lupus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), pogoršanje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

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

5. Kako čuvati MicardisPlus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MicardisPlus sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid.
  Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, žuti željezov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako MicardisPlus izgleda i sadržaj pakiranja
MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete su žuto-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H9“.
MicardisPlus je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 × 1, 30 × 1, ili 90 × 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

i

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

i

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

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

België/Belgique/Belgien
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 A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. 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 Bucureşti
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

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.