

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 112 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 107 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka zawiera 169 mg sorbitolu (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 112 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 107 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka zawiera 338 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki

Czerwono-biała, podłużna tabletka dwuwarstwowa, długości 5,2 mm, z wytłoczonym logo firmy i kodem „H4”.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki

Czerwono-biała, podłużna tabletka dwuwarstwowa, długości 6,2 mm, z wytłoczonym logo firmy i kodem „H8”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy MicardisPlus (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 12,5 mg oraz telmisartan w dawce 80 mg i HCTZ w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu

złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Produkt leczniczy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Micardis 40 mg.
- Produkt leczniczy MicardisPlus 80 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Micardis 80 mg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Doświadczenie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, ale nie wskazuje ono na niekorzystny wpływ na nerki i dostosowanie dawki nie jest uważane za konieczne. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy MicardisPlus należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie należy przekraczać dawki telmisartanu 40 mg raz na dobę. Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MicardisPlus u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MicardisPlus u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego MicardisPlus należy przyjmować doustnie raz na dobę, połykając w całości i popijając płynem. Produkt leczniczy MicardisPlus można przyjmować niezależnie od posiłków.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Produkt leczniczy MicardisPlus należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (HCTZ jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/HCTZ z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne metody leczenia nadciśnienia, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno podawać telmisartanu/HCTZ pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami odpływu żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku stosowania telmisartanu/HCTZ pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczące zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem telmisartanu/HCTZ u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

##### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas leczenia produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

##### Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Telmisartanu/HCTZ nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie podawania telmisartanu/HCTZ pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu telmisartanu/HCTZ u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w związku z tym zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

##### Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego MicardisPlus. W przypadku stosowania HCTZ obserwowano izolowane przypadki hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia).

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez

jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA uważa się za absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze krwi powinny być często i ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu/HCTZ nie jest zalecane.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

#### Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy, natomiast u pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub leki przeciwcukrzycowe oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie stężenia glukozy; jeśli istnieją takie wskazania, konieczna może być modyfikacja dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami było związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w produkcie leczniczym odnotowano minimalny wpływ lub nie odnotowano żadnego wpływu na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd może wystąpić hiperurykemia lub może zostać przyspieszone wystąpienie pełnoobjawowej dny moczanowej.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu.

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

#### **- Hipokaliemia**

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy, oraz u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie terapię kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

- **Hiperkaliemia**

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu leczniczego, na receptor angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu/HCTZ, czynniki ryzyka związane z wystąpieniem hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas powinny być podawane z dużą ostrożnością podczas terapii telmisartanem/HCTZ (patrz punkt 4.5).

- **Alkalozia hipochloremiczna**

Niedobór chlorków na ogół jest niewielki i nie wymaga leczenia.

- **Hiperkalcemia**

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

- **Hipomagnezemia**

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemia (patrz punkt 4.5).

**Różnice etniczne**

Podobnie jak w przypadku innych blokerów receptora angiotensyny II, telmisartan wykazuje mniejszą skuteczność w obniżaniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

**Choroba niedokrwienna serca**

Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną układu sercowo-naczyniowego może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

**Informacje ogólne**

Reakcje nadwrażliwości na HCTZ mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem.

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ.

W związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli ponowne podanie diuretyku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

**Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania**

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu i zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC) [raka podstawnokomórkowego (ang. basal cell carcinoma, BCC) i raka kolczystokomórkowego (ang. squamous cell carcinoma, SCC)] wraz ze zwiększającą się dawką skumulowaną HCTZ (patrz punkt 4.8). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a w przypadku narażenia - odpowiednią ochronę. Podejrzane zmiany skórne należy niezwłocznie badać, z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U pacjentów, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy MicardisPlus i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

### Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych blokerami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia blokerami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

### Laktoza

Każda tabletką zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Sorbitol

#### MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki

Produkt leczniczy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki zawiera 169 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

#### MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki

Produkt leczniczy MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletkce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

### Sód

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Lit

Obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Notowano rzadkie przypadki z blokerami receptora angiotensyny II (w tym telmisartan/HCTZ). Nie jest zalecane

jednoczesne podawanie litu i telmisartanu/HCTZ (patrz punkt 4.4). Jeśli konieczne jest stosowanie tych leków w skojarzeniu, zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy podczas ich jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Te produkty lecznicze mogą nasilić działanie HCTZ na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jodowe środki kontrastowe

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza w trakcie stosowania dużych dawek jodowych środków kontrastowych. Wymagane jest nawodnienie przed podaniem środka jodowego.

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz EKG w czasie podawania telmisartanu/HCTZ jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne), oraz z następującymi produktami leczniczymi wywołującymi „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

Glikozydy naparstnicy

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Zaobserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%), gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania stężenia w zakresie terapeutycznym.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność

nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy blokerów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (produkty doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

#### Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej potencjalną niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem HCTZ.

#### Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie HCTZ jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawce o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych oraz działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ostrą niewydolnością nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być podawane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

#### Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

#### Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez HCTZ.

#### Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ HCTZ może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

#### Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

#### Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

#### Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka.

### Amantadyna

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

### Środki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, leki narkotyczne bądź leki przeciwdepresyjne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania blokerów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z blokerami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuację leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie uważa się za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały blokery receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem HCTZ w okresie ciąży, a zwłaszcza podczas pierwszego trymestru, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania HCTZ stosowanie tego leku podczas drugiego i trzeciego trymestru może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w okresie ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

#### Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Podczas karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów leczniczych posiadających lepiej ustalony profil bezpieczeństwa stosowania.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Wysokie dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u ludzi przyjmujących złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce lub badań poszczególnych jego składników.

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu i HCTZ na płodność u mężczyzn i kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy MicardisPlus może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak telmisartan/HCTZ, mogą czasami wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych, randomizowanych badaniach z udziałem 1 471 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania telmisartanu i HCTZ (835) lub samego telmisartanu (636), całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania telmisartanu z HCTZ była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona i nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ( $p \leq 0,05$ ) w przypadku połączenia telmisartanu i HCTZ niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Podczas leczenia telmisartanem/HCTZ mogą wystąpić działania niepożądane, o których wiadomo, że występują podczas stosowania każdego ze składników podanego jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego MicardisPlus, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu.

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 1: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych (MedDRA) zgłaszanych w badaniach kontrolowanych placebo i z okresu po wprowadzeniu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                                      | Działania niepożądane                                                                     | Częstość występowania          |                          |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|                                                                             |                                                                                           | Produkt leczniczy MicardisPlus | Telmisartan <sup>a</sup> | Hydrochlorotiazyd              |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   | Posocznica, w tym zakończona zgonem                                                       |                                | rzadko <sup>2</sup>      |                                |
|                                                                             | Zapalenie oskrzeli                                                                        | rzadko                         |                          |                                |
|                                                                             | Zapalenie gardła                                                                          | rzadko                         |                          |                                |
|                                                                             | Zapalenie zatok                                                                           | rzadko                         |                          |                                |
|                                                                             | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                                        |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Zakażenie dróg moczowych                                                                  |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Zapalenie pęcherza moczowego                                                              |                                | niezbyt często           |                                |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> | Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy) |                                |                          | częstość nieznana <sup>2</sup> |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   | Niedokrwistość                                                                            |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Eozynofilia                                                                               |                                | rzadko                   |                                |
|                                                                             | Małopłytkowość                                                                            |                                | rzadko                   | rzadko                         |
|                                                                             | Skaza krwotoczna małopłytkowa                                                             |                                |                          | rzadko                         |
|                                                                             | Niedokrwistość aplastyczna                                                                |                                |                          | częstość nieznana              |
|                                                                             | Niedokrwistość hemolityczna                                                               |                                |                          | bardzo rzadko                  |
|                                                                             | Niewydolność szpiku kostnego                                                              |                                |                          | bardzo rzadko                  |
|                                                                             | Leukopenia                                                                                |                                |                          | bardzo rzadko                  |
|                                                                             | Agranulocytoza                                                                            |                                |                          | bardzo rzadko                  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   | Reakcja anafilaktyczna                                                                    |                                | rzadko                   |                                |
|                                                                             | Nadwrażliwość                                                                             |                                | rzadko                   | bardzo rzadko                  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  | Hipokaliemia                                                                              | niezbyt często                 |                          | bardzo często                  |
|                                                                             | Hiperurikemia                                                                             | rzadko                         |                          | często                         |
|                                                                             | Hiponatremia                                                                              | rzadko                         | rzadko                   | często                         |
|                                                                             | Hiperkaliemia                                                                             |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)                                                     |                                | rzadko                   |                                |
|                                                                             | Hipomagnezemia                                                                            |                                |                          | często                         |

|                                                                                       |                                                                       |                   |                                 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                                                                       | Hiperkalcemia                                                         |                   |                                 | rzadko            |
|                                                                                       | Alkaloz<br>hipochloremiczna                                           |                   |                                 | bardzo rzadko     |
|                                                                                       | Zmniejszony apetyt                                                    |                   |                                 | często            |
|                                                                                       | Hiperlipidemia                                                        |                   |                                 | bardzo często     |
|                                                                                       | Hiperglikemia                                                         |                   |                                 | rzadko            |
|                                                                                       | Niewłaściwa kontrola<br>cukrzycy                                      |                   |                                 | rzadko            |
| <b>Zaburzenia<br/>psychiczne</b>                                                      | Lęk                                                                   | niezbyt<br>często | rzadko                          |                   |
|                                                                                       | Depresja                                                              | rzadko            | niezbyt<br>często               | rzadko            |
|                                                                                       | Bezsenność                                                            | rzadko            | niezbyt<br>często               |                   |
|                                                                                       | Zaburzenia snu                                                        | rzadko            |                                 | rzadko            |
| <b>Zaburzenia<br/>układu<br/>nerwowego</b>                                            | Zawroty głowy                                                         | często            |                                 | rzadko            |
|                                                                                       | Omdlenia                                                              | niezbyt<br>często | niezbyt<br>często               |                   |
|                                                                                       | Parestezje                                                            | niezbyt<br>często |                                 | rzadko            |
|                                                                                       | Bezsenność                                                            |                   | rzadko                          |                   |
|                                                                                       | Ból głowy                                                             |                   |                                 | rzadko            |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                                 | Zaburzenia widzenia                                                   | rzadko            | rzadko                          | rzadko            |
|                                                                                       | Niewyraźne widzenie                                                   | rzadko            |                                 |                   |
|                                                                                       | Ostra jaskra<br>z zamkniętym kątem<br>przesączenia                    |                   |                                 | częstość nieznana |
|                                                                                       | Nadmierne<br>nagromadzenie płynu<br>między naczyniówką<br>a twardówką |                   |                                 | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia ucha<br/>i błędnika</b>                                                 | Zawroty głowy<br>pochodzenia<br>błędnikowego                          | niezbyt<br>często | niezbyt<br>często               |                   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                                               | Częstoskurcz                                                          | niezbyt<br>często | rzadko                          |                   |
|                                                                                       | Arytmie                                                               | niezbyt<br>często |                                 | rzadko            |
|                                                                                       | Bradykardia                                                           |                   | niezbyt<br>często               |                   |
| <b>Zaburzenia<br/>naczyniowe</b>                                                      | Niedociśnienie<br>tętnicze                                            | niezbyt<br>często | niezbyt<br>często               |                   |
|                                                                                       | Niedociśnienie<br>ortostatyczne                                       | niezbyt<br>często | niezbyt<br>często               | często            |
|                                                                                       | Martwicze zapalenie<br>naczyń                                         |                   |                                 | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia<br/>układu<br/>oddechowego,<br/>klatki piersiowej<br/>i śródpiersia</b> | Duszność                                                              | niezbyt<br>często | niezbyt<br>często               |                   |
|                                                                                       | Zespół zaburzeń<br>oddechowych                                        | rzadko            |                                 | bardzo rzadko     |
|                                                                                       | Zapalenie płuc                                                        | rzadko            |                                 | bardzo rzadko     |
|                                                                                       | Obrzęk płuc                                                           | rzadko            |                                 | bardzo rzadko     |
|                                                                                       | Kaszel                                                                |                   | niezbyt<br>często               |                   |
|                                                                                       | Śródmiąższowa<br>choroba płuc                                         |                   | bardzo<br>rzadko <sup>1,2</sup> |                   |

|                                             |                                                                 |                     |                     |                   |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
|                                             | Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) |                     |                     | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           | Biegunka                                                        | niezbyt często      | niezbyt często      | często            |
|                                             | Suchość błon śluzowych w jamie ustnej                           | niezbyt często      | rzadko              |                   |
|                                             | Wzdęcia                                                         | niezbyt często      | niezbyt często      |                   |
|                                             | Ból brzucha                                                     | rzadko              | niezbyt często      |                   |
|                                             | Zaparcia                                                        | rzadko              |                     | rzadko            |
|                                             | Dyspepsja                                                       | rzadko              | niezbyt często      |                   |
|                                             | Wymioty                                                         | rzadko              | niezbyt często      | często            |
|                                             | Zapalenie błony śluzowej żołądka                                | rzadko              |                     |                   |
|                                             | Dyskomfort w jamie brzusznej                                    |                     | rzadko              | rzadko            |
|                                             | Nudności                                                        |                     |                     | często            |
|                                             | Zapalenie trzustki                                              |                     |                     | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> | Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby     | rzadko <sup>2</sup> | rzadko <sup>2</sup> |                   |
|                                             | Żółtaczką                                                       |                     |                     | rzadko            |
|                                             | Zastój żółci                                                    |                     |                     | rzadko            |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> | Obrzęk naczynioruchowy (w tym zakończony zgonem)                | rzadko              | rzadko              |                   |
|                                             | Rumień                                                          | rzadko              | rzadko              |                   |
|                                             | Świąd                                                           | rzadko              | niezbyt często      |                   |
|                                             | Wysypka                                                         | rzadko              | niezbyt często      | często            |
|                                             | Nadmierne pocenie się                                           | rzadko              | niezbyt często      |                   |
|                                             | Pokrzywka                                                       | rzadko              | rzadko              | często            |
|                                             | Wyprysk                                                         |                     | rzadko              |                   |
|                                             | Wysypka polekowa                                                |                     | rzadko              |                   |
|                                             | Toksyczna wysypka skórna                                        |                     | rzadko              |                   |
|                                             | Zespół toczniopodobny                                           |                     |                     | bardzo rzadko     |
|                                             | Reakcje nadwrażliwości na światło                               |                     |                     | rzadko            |
|                                             | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka                    |                     |                     | bardzo rzadko     |
|                                             | Rumień wielopostaciowy                                          |                     |                     | częstość nieznana |

|                                                          |                                                        |                     |                |                   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Ból pleców                                             | niezbyt często      | niezbyt często |                   |
|                                                          | Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych)               | niezbyt często      | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Ból mięśni                                             | niezbyt często      | niezbyt często |                   |
|                                                          | Ból stawów                                             | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                          | Ból w kończynach (ból nóg)                             | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                          | Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)     |                     | rzadko         |                   |
|                                                          | Toczeń rumieniowaty układowy                           | rzadko <sup>1</sup> |                | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | Zaburzenia czynności nerek                             |                     | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Ostra niewydolność nerek                               |                     | niezbyt często | niezbyt często    |
|                                                          | Cukromocz                                              |                     |                | rzadko            |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            | Zaburzenia erekcji                                     | niezbyt często      |                | często            |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Ból w klatce piersiowej                                | niezbyt często      | niezbyt często |                   |
|                                                          | Objawy grypopodobne                                    | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                          | Ból                                                    | rzadko              |                |                   |
|                                                          | Astenia (osłabienie)                                   |                     | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Gorączka                                               |                     |                | częstość nieznana |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi           | niezbyt często      | rzadko         |                   |
|                                                          | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                | rzadko              | niezbyt często |                   |
|                                                          | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                          | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych               | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                          | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny                      |                     | rzadko         |                   |
|                                                          |                                                        |                     |                |                   |

<sup>1</sup> Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

<sup>2</sup> Dodatkowe informacje znajdują się w podpunktach poniżej

<sup>a</sup> Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych placebo i leczonych telmisartanem. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniach kontrolowanych placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia tętniczego lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

### Posocznica

W badaniu PROFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w porównaniu do placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem (patrz punkt 5.1).

### Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

### Obrzęk naczynioruchowy jelit

Po zastosowaniu blokerów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie określono stopnia, w jakim można usunąć HCTZ za pomocą hemodializy.

### Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie HCTZ może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) przyspieszenie akcji serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwyrtmicznych produktów leczniczych.

### Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemofiltrację i nie podlega dializie. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku, i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole oraz objętość wewnątrznaczyniową.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery receptora angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Produkt leczniczy MicardisPlus jest produktem złożonym zawierającym bloker receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Produkt leczniczy MicardisPlus stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i regularne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w zakresie dawek terapeutycznych.

#### Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnikiem po zastosowaniu doustnym, wybiórczym blokerem receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub>). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT<sub>1</sub> receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

Dawka 80 mg telmisartanu podana zdrowym ochotnikom prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne HCTZ powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

#### Działanie farmakodynamiczne

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego krwi wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki produktu leczniczego.

Potwierdzają to pomiary wykonywane w momencie maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg telmisartanu w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa

telmisartanu jest porównywalna z innymi produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze krwi powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia. W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipryl 10 mg (n = 8 576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n = 8 502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10), p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonymu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem i udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci z nietolerancją inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według podobnych kryteriów włączenia co do badania ONTARGET do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n = 2 954) lub placebo (n = 2 972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Wykazano korzyści stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI 0,85-1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [ryzyko względne 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [ryzyko względne 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniono jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z blokerami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz podpunkt „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem HCTZ wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest dotychczas niepoznany.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między skumulowaną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. Jedno badanie obejmowało 71 533 przypadki z BCC i 8 629 przypadków z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (skumulowana dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych skumulowanych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego MicardisPlus we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nadciśnieniu tętniczym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Jednoczesne podawanie HCTZ i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

### Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie telmisartanu jest osiągane po 0,5 do 1,5 godziny. Biodostępność bezwzględna telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po 3 godzinach od podania stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce maksymalne stężenie HCTZ zostaje osiągnięte po około 1 do 3 godzin. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego HCTZ jego biodostępność bezwzględna wynosiła około 60%.

### Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza ( $> 99,5\%$ ), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 64%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi  $0,8 \pm 0,3$  l/kg.

### Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego  $^{14}\text{C}$  telmisartanu glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

### Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  większa część podanej dawki ( $> 97\%$ ) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie

niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym wynosi  $> 1\,500$  ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi  $> 20$  godzin. Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania hydrochlorotiazydu w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

#### Liniowość lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu ( $C_{\max}$  i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas wielokrotnego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

#### Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów.

##### Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji w zakresie ciśnienia tętniczego krwi lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Zanotowano tendencję do większego stężenia HCTZ w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenia w osoczu. Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania w fazie eliminacji pozostał niezmieniony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek szybkość eliminacji HCTZ jest zmniejszona. W typowym badaniu u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min okres półtrwania w fazie eliminacji HCTZ był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 34 godziny.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej do prawie 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulegał zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych dotyczących łącznego podawania telmisartanu i HCTZ u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi, dawki powodujące ekspozycję porównywalną do ekspozycji uzyskiwanej po podaniu dawek z zakresu klinicznych dawek terapeutycznych nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokerów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego telmisartanu oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego. Badania z HCTZ w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd patrz punkt 4.6.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Meglumina  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon (K25)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Sodu wodorotlenek  
Karboksymetyłoskrobia sodowa (typ A)  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al lub PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Wielkości opakowań:

- Blistry po 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek lub
- Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, zawierające 28 × 1, 30 × 1 lub 90 × 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy MicardisPlus należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed podaniem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 99 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 94 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka zawiera 338 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Żółto-biała, podłużna tabletka, długości 6,2 mm, z wytłoczonym logo firmy i kodem „H9”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy MicardisPlus (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem leczniczym MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i HCTZ w dawce 12,5 mg) lub u dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Produkt leczniczy MicardisPlus 80 mg/25 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego MicardisPlus 80 mg/12,5 mg lub u pacjentów którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno.

Produkt leczniczy MicardisPlus jest również dostępny w dawkach 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Doświadczenie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, ale nie wskazuje ono na niekorzystny wpływ na nerki i dostosowanie dawki nie jest uważane za konieczne. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy MicardisPlus należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie należy przekraczać dawki telmisartanu 40 mg raz na dobę. Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MicardisPlus u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MicardisPlus u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego MicardisPlus należy przyjmować doustnie raz na dobę, połykając w całości i popijając płynem. Produkt leczniczy MicardisPlus można przyjmować niezależnie od posiłków.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Produkt leczniczy MicardisPlus należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (HCTZ jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/HCTZ z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne metody leczenia nadciśnienia, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno podawać telmisartanu/HCTZ pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami odpływu żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku stosowania telmisartanu/HCTZ pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem telmisartanu/HCTZ u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas leczenia produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

#### Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Telmisartanu/HCTZ nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie podawania telmisartanu/HCTZ pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu telmisartanu/HCTZ u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w związku z tym zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

#### Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego MicardisPlus. W przypadku stosowania HCTZ obserwowano izolowane przypadki hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia).

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA uważa się za absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze krwi powinny być często i ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu/HCTZ nie jest zalecane.

### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

### Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy, natomiast u pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub leki przeciwcukrzycowe oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie stężenia glukozy; jeśli istnieją takie wskazania, konieczna może być modyfikacja dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami było związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w produkcie leczniczym odnotowano minimalny wpływ lub nie odnotowano żadnego wpływu na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd może wystąpić hiperurykemia lub może zostać przyspieszone wystąpienie pełnoobjawowej dny moczanowej.

### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu.

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

#### - Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy, oraz u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie terapię kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

#### - Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu leczniczego, na receptor angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu/HCTZ, czynniki ryzyka związane z wystąpieniem hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas powinny być podawane z dużą ostrożnością podczas terapii telmisartanem/HCTZ (patrz punkt 4.5).

#### - Alkalozę hipochloremiczną

Niedobór chlorków na ogół jest niewielki i nie wymaga leczenia.

#### - Hiperkalcemia

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

#### - Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezмии (patrz punkt 4.5).

### Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych blokerów receptora angiotensyny II, telmisartan wykazuje mniejszą skuteczność w obniżaniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

### Choroba niedokrwienna serca

Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną układu sercowo-naczyniowego może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

### Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na HCTZ mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem.

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ.

W związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli ponowne podanie diuretyku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu i zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC) [raka podstawnokomórkowego (ang. basal cell carcinoma, BCC) i raka kolczystokomórkowego (ang. squamous cell carcinoma, SCC)] wraz ze zwiększającą się dawką skumulowaną HCTZ (patrz punkt 4.8). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a w przypadku narażenia - odpowiednią ochronę. Podejrzane zmiany skórne należy niezwłocznie badać, z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U pacjentów, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu

hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy MicardisPlus i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych blokerami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia blokerami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

#### Laktoza

Każda tabletkę zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Sorbitol

Produkt leczniczy MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletkę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Sód

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Lit

Obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Notowano rzadkie przypadki z blokerami receptora angiotensyny II (w tym telmisartan/HCTZ). Nie jest zalecane jednoczesne podawanie litu i telmisartanu/HCTZ (patrz punkt 4.4). Jeśli konieczne jest stosowanie tych leków w skojarzeniu, zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy podczas ich jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Te produkty lecznicze mogą nasilić działanie HCTZ na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### Jodowe środki kontrastowe

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza w trakcie stosowania dużych dawek jodowych środków kontrastowych. Wymagane jest nawodnienie przed podaniem środka jodowego.

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### Produkty lecznicze, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz EKG w czasie podawania telmisartanu/HCTZ jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne), oraz z następującymi produktami leczniczymi wywołującymi „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwartmyczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpchotyczne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

### Glikozydy naparstnicy

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

### Digoksyna

Zaobserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%), gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania stężenia w zakresie terapeutycznym.

### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy blokerów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (produkty doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

### Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej potencjalną niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem HCTZ.

### Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie HCTZ jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawce o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych oraz działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ostrą niewydolnością nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być podawane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

#### Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

#### Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez HCTZ.

#### Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ HCTZ może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

#### Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

#### Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

#### Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka.

#### Amantadyna

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

#### Środki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, leki narkotyczne bądź leki przeciwdepresyjne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania blokerów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak

wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z blokerami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuację leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie uważa się za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały blokery receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem HCTZ w okresie ciąży, a zwłaszcza podczas pierwszego trymestru, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania HCTZ stosowanie tego leku podczas drugiego i trzeciego trymestru może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazyd w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w okresie ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

#### Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Podczas karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów leczniczych posiadających lepiej ustalony profil bezpieczeństwa stosowania.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Wysokie dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u ludzi przyjmujących złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce lub badań poszczególnych jego składników.

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu i HCTZ na płodność u mężczyzn i kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy MicardisPlus może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak telmisartan/HCTZ, mogą czasami wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego MicardisPlus 80 mg/25 mg była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania produktu leczniczego MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona i nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ( $p \leq 0,05$ ) w przypadku połączenia telmisartanu i HCTZ niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Podczas leczenia telmisartanem/HCTZ mogą wystąpić działania niepożądane, o których wiadomo, że występują podczas stosowania każdego ze składników podanego jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego MicardisPlus, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu.

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (MedDRA) zgłaszanych w badaniach kontrolowanych placebo i z okresu po wprowadzeniu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                                      | Działania niepożądane                                                                     | Częstość występowania          |                          |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|                                                                             |                                                                                           | Produkt leczniczy MicardisPlus | Telmisartan <sup>a</sup> | Hydrochlorotiazyd              |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   | Posocznica, w tym zakończona zgonem                                                       |                                | rzadko <sup>2</sup>      |                                |
|                                                                             | Zapalenie oskrzeli                                                                        | rzadko                         |                          |                                |
|                                                                             | Zapalenie gardła                                                                          | rzadko                         |                          |                                |
|                                                                             | Zapalenie zatok                                                                           | rzadko                         |                          |                                |
|                                                                             | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                                        |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Zakażenie dróg moczowych                                                                  |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Zapalenie pęcherza moczowego                                                              |                                | niezbyt często           |                                |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> | Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy) |                                |                          | częstość nieznana <sup>2</sup> |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   | Niedokrwistość                                                                            |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Eozynofilia                                                                               |                                | rzadko                   |                                |
|                                                                             | Małopłytkowość                                                                            |                                | rzadko                   | rzadko                         |
|                                                                             | Skaza krwotoczna małopłytkowa                                                             |                                |                          | rzadko                         |
|                                                                             | Niedokrwistość aplastyczna                                                                |                                |                          | częstość nieznana              |
|                                                                             | Niedokrwistość hemolityczna                                                               |                                |                          | bardzo rzadko                  |
|                                                                             | Niewydolność szpiku kostnego                                                              |                                |                          | bardzo rzadko                  |
|                                                                             | Leukopenia                                                                                |                                |                          | bardzo rzadko                  |
|                                                                             | Agranulocytoza                                                                            |                                |                          | bardzo rzadko                  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   | Reakcja anafilaktyczna                                                                    |                                | rzadko                   |                                |
|                                                                             | Nadwrażliwość                                                                             |                                | rzadko                   | bardzo rzadko                  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  | Hipokaliemia                                                                              | niezbyt często                 |                          | bardzo często                  |
|                                                                             | Hiperurikemia                                                                             | rzadko                         |                          | często                         |
|                                                                             | Hiponatremia                                                                              | rzadko                         | rzadko                   | często                         |
|                                                                             | Hiperkaliemia                                                                             |                                | niezbyt często           |                                |
|                                                                             | Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)                                                     |                                | rzadko                   |                                |
|                                                                             | Hipomagnezemia                                                                            |                                |                          | często                         |
|                                                                             | Hiperkalcemia                                                                             |                                |                          | rzadko                         |
|                                                                             | Alkaloza hipochloremiczna                                                                 |                                |                          | bardzo rzadko                  |

|                                                                       |                                                              |                |                              |                   |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|-------------------|
|                                                                       | Zmniejszony apetyt                                           |                |                              | często            |
|                                                                       | Hiperlipidemia                                               |                |                              | bardzo często     |
|                                                                       | Hiperglikemia                                                |                |                              | rzadko            |
|                                                                       | Niewłaściwa kontrola cukrzycy                                |                |                              | rzadko            |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          | Lęk                                                          | niezbyt często | rzadko                       |                   |
|                                                                       | Depresja                                                     | rzadko         | niezbyt często               | rzadko            |
|                                                                       | Bezsenna                                                     | rzadko         | niezbyt często               |                   |
|                                                                       | Zaburzenia snu                                               | rzadko         |                              | rzadko            |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Zawroty głowy                                                | często         |                              | rzadko            |
|                                                                       | Omdlenia                                                     | niezbyt często | niezbyt często               |                   |
|                                                                       | Parestezje                                                   | niezbyt często |                              | rzadko            |
|                                                                       | Bezsenna                                                     |                | rzadko                       |                   |
|                                                                       | Ból głowy                                                    |                |                              | rzadko            |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 | Zaburzenia widzenia                                          | rzadko         | rzadko                       | rzadko            |
|                                                                       | Niewyraźne widzenie                                          | rzadko         |                              |                   |
|                                                                       | Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania                 |                |                              | częstość nieznana |
|                                                                       | Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką |                |                              | częstość nieznana |
|                                                                       |                                                              |                |                              |                   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                       | niezbyt często | niezbyt często               |                   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               | Częstoskurcz                                                 | niezbyt często | rzadko                       |                   |
|                                                                       | Arytmie                                                      | niezbyt często |                              | rzadko            |
|                                                                       | Bradykardia                                                  |                | niezbyt często               |                   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          | Niedociśnienie tętnicze                                      | niezbyt często | niezbyt często               |                   |
|                                                                       | Niedociśnienie ortostatyczne                                 | niezbyt często | niezbyt często               | często            |
|                                                                       | Martwicze zapalenie naczyń                                   |                |                              | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Duszność                                                     | niezbyt często | niezbyt często               |                   |
|                                                                       | Zespół zaburzeń oddechowych                                  | rzadko         |                              | bardzo rzadko     |
|                                                                       | Zapalenie płuc                                               | rzadko         |                              | bardzo rzadko     |
|                                                                       | Obrzęk płuc                                                  | rzadko         |                              | bardzo rzadko     |
|                                                                       | Kaszel                                                       |                | niezbyt często               |                   |
|                                                                       | Śródmiąższowa choroba płuc                                   |                | bardzo rzadko <sup>1,2</sup> |                   |
|                                                                       | Zespół ostrej niewydolności                                  |                |                              | bardzo rzadko     |

|                                                     |                                                                      |                     |                     |                   |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
|                                                     | oddechowej (ARDS)<br>(patrz punkt 4.4)                               |                     |                     |                   |
| <b>Zaburzenia<br/>żołądka i jelit</b>               | Biegunka                                                             | niezbyt<br>często   | niezbyt<br>często   | często            |
|                                                     | Suchość błon<br>śluzowych w jamie<br>ustnej                          | niezbyt<br>często   | rzadko              |                   |
|                                                     | Wzdęcia                                                              | niezbyt<br>często   | niezbyt<br>często   |                   |
|                                                     | Ból brzucha                                                          | rzadko              | niezbyt<br>często   |                   |
|                                                     | Zaparcia                                                             | rzadko              |                     | rzadko            |
|                                                     | Dyspepsja                                                            | rzadko              | niezbyt<br>często   |                   |
|                                                     | Wymioty                                                              | rzadko              | niezbyt<br>często   | często            |
|                                                     | Zapalenie błony<br>śluzowej żołądka                                  | rzadko              |                     |                   |
|                                                     | Dyskomfort w jamie<br>brzuszej                                       |                     | rzadko              | rzadko            |
|                                                     | Nudności                                                             |                     |                     | często            |
|                                                     | Zapalenie trzustki                                                   |                     |                     | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia<br/>wątroby i dróg<br/>żółciowych</b> | Nieprawidłowa<br>czynność<br>wątroby/zaburzenia<br>czynności wątroby | rzadko <sup>2</sup> | rzadko <sup>2</sup> |                   |
|                                                     | Żółtaczka                                                            |                     |                     | rzadko            |
|                                                     | Zastój żółci                                                         |                     |                     | rzadko            |
| <b>Zaburzenia skóry<br/>i tkanki<br/>podskórnej</b> | Obrzęk<br>naczynioruchowy<br>(w tym zakończony<br>zgonem)            | rzadko              | rzadko              |                   |
|                                                     | Rumień                                                               | rzadko              | rzadko              |                   |
|                                                     | Świąd                                                                | rzadko              | niezbyt<br>często   |                   |
|                                                     | Wysypka                                                              | rzadko              | niezbyt<br>często   | często            |
|                                                     | Nadmierne pocenie<br>się                                             | rzadko              | niezbyt<br>często   |                   |
|                                                     | Pokrzywka                                                            | rzadko              | rzadko              | często            |
|                                                     | Wyprysk                                                              |                     | rzadko              |                   |
|                                                     | Wysypka polekowa                                                     |                     | rzadko              |                   |
|                                                     | Toksyczna wysypka<br>skórna                                          |                     | rzadko              |                   |
|                                                     | Zespół<br>toczniopodobny                                             |                     |                     | bardzo rzadko     |
|                                                     | Reakcje<br>nadwrażliwości na<br>światło                              |                     |                     | rzadko            |
|                                                     | Toksyczne martwicze<br>oddzielanie się<br>naskórka                   |                     |                     | bardzo rzadko     |
|                                                     | Rumień<br>wielopostaciowy                                            |                     |                     | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia<br/>mięśniowo-</b>                    | Ból pleców                                                           | niezbyt<br>często   | niezbyt<br>często   |                   |

|                                                    |                                                        |                     |                |                   |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| <b>szkieletowe i tkanki łącznej</b>                | Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych)               | niezbyt często      | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                    | Ból mięśni                                             | niezbyt często      | niezbyt często |                   |
|                                                    | Ból stawów                                             | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                    | Ból w kończynach (ból nóg)                             | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                    | Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)     |                     | rzadko         |                   |
|                                                    | Toczeń rumieniowaty układowy                           | rzadko <sup>1</sup> |                | bardzo rzadko     |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           | Zaburzenia czynności nerek                             |                     | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                    | Ostra niewydolność nerek                               |                     | niezbyt często | niezbyt często    |
|                                                    | Cukromocz                                              |                     |                | rzadko            |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      | Zaburzenia erekcji                                     | niezbyt często      |                | często            |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | Ból w klatce piersiowej                                | niezbyt często      | niezbyt często |                   |
|                                                    | Objawy grypopodobne                                    | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                    | Ból                                                    | rzadko              |                |                   |
|                                                    | Astenia (osłabienie)                                   |                     | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                    | Gorączka                                               |                     |                | częstość nieznana |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi           | niezbyt często      | rzadko         |                   |
|                                                    | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                | rzadko              | niezbyt często |                   |
|                                                    | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                    | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych               | rzadko              | rzadko         |                   |
|                                                    | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny                      |                     | rzadko         |                   |

<sup>1</sup> Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

<sup>2</sup> Dodatkowe informacje znajdują się w podpunktach poniżej

<sup>a</sup> Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych placebo i leczonych telmisartanem. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniach kontrolowanych placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia tętniczego lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

### Posocznica

W badaniu PROFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w porównaniu do placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem (patrz punkt 5.1).

### Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

### Obrzęk naczynioruchowy jelit

Po zastosowaniu blokerów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie określono stopnia, w jakim można usunąć HCTZ za pomocą hemodializy.

### Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie HCTZ może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) przyspieszenie akcji serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwyrtmicznych produktów leczniczych.

### Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemofiltrację i nie podlega dializie. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku, i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole oraz objętość wewnątrznaczyniową.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery receptora angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Produkt leczniczy MicardisPlus jest produktem złożonym zawierającym bloker receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Produkt leczniczy MicardisPlus stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i regularne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w zakresie dawek terapeutycznych.

#### Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnikiem po zastosowaniu doustnym, wybiórczym blokerem receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub>). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT<sub>1</sub> receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

Dawka 80 mg telmisartanu podana zdrowym ochotnikom prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne HCTZ powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

#### Działanie farmakodynamiczne

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego krwi wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki produktu leczniczego.

Potwierdzają to pomiary wykonywane w momencie maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg telmisartanu w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa

telmisartanu jest porównywalna z innymi produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu klinicznym (n = 687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) u pacjentów nieodpowiadających na dawkę produktu złożonego 80 mg/12,5 mg wykazano większy o 2,7/1,6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi dawki 80 mg/25 mg w porównaniu z pacjentami, u których leczenie kontynuowano za pomocą dawki 80 mg/12,5 mg. W badaniu kontrolnym (follow-up) z dawką produktu złożonego 80 mg/25 mg ciśnienie tętnicze krwi ulegało dalszemu obniżeniu (prowadząc do całkowitego obniżenia o 11,5/9,9 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe)).

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych podwójnie ślepych badań klinicznych kontrolowanych placebo w porównaniu z produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg/25 mg (n = 2 121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg/25 mg.

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze krwi powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia. W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipryl 10 mg (n = 8 576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n = 8 502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10), p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonemu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem i udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci z nietolerancją inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według podobnych kryteriów włączenia co do badania ONTARGET do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n = 2 954) lub placebo (n = 2 972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Wykazano korzyści stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI 0,85-1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [ryzyko względne 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [ryzyko względne 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniono jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z blokerami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz podpunkt „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do

standardowego leczenia inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem HCTZ wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest dotychczas niepoznany.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między skumulowaną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. Jedno badanie obejmowało 71 533 przypadki z BCC i 8 629 przypadków z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (skumulowana dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych skumulowanych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego MicardisPlus we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nadciśnieniu tętniczym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie HCTZ i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

#### Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie telmisartanu jest osiągane po 0,5 do 1,5 godziny. Biodostępność bezwzględna telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po 3 godzinach od podania stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce maksymalne stężenie HCTZ zostaje osiągnięte po około 1 do 3 godzin. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego HCTZ jego biodostępność bezwzględna wynosiła około 60%.

#### Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza ( $> 99,5\%$ ), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 64%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi  $0,8 \pm 0,3$  l/kg.

#### Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego  $^{14}\text{C}$  telmisartanu glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

#### Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  większa część podanej dawki ( $> 97\%$ ) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym wynosi  $> 1\,500$  ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił  $> 20$  godzin. Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania hydrochlorotiazydu w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

#### Liniowość lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu ( $C_{\max}$  i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas wielokrotnego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

#### Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów.

##### Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji w zakresie ciśnienia tętniczego krwi lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Zanotowano tendencję do większego stężenia HCTZ w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenia w osoczu. Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania w fazie eliminacji pozostał niezmieniony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek szybkość eliminacji HCTZ jest zmniejszona. W typowym badaniu u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min okres półtrwania w fazie eliminacji HCTZ był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 34 godziny.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej do prawie 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzano żadnych dodatkowych badań nieklinicznych dotyczących produktu złożonego o ustalonej dawce wynoszącej 80 mg/25 mg. Poprzednie badania przedkliniczne dotyczące

bezpieczeństwa stosowania łącznego podawania telmisartanu i HCTZ u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi w dawkach powodujących ekspozycję porównywalną do ekspozycji uzyskiwanej po podaniu dawek z zakresu klinicznych dawek terapeutycznych, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokerów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego telmisartanu oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego. Badania z HCTZ w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd patrz punkt 4.6.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Meglumina  
Celuloza mikrokryształiczna  
Powidon (K25)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Sodu wodorotlenek  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al lub PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Wielkości opakowań:

- Blistry po 14, 28, 56 lub 98 tabletek lub
- Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, zawierające 28 × 1, 30 × 1 lub 90 × 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy MicardisPlus należy przechowywać w szczelnym blisterze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed podaniem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/213/017-023

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Niemcy

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paryż  
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać co trzy lata.

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E420).  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek  
28 tabletek  
30 × 1 tabletka  
56 tabletek  
84 tabletki  
90 × 1 tabletka  
98 tabletek  
28 × 1 tabletka

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| EU/1/02/213/001 | 14 tabletek     |
| EU/1/02/213/002 | 28 tabletek     |
| EU/1/02/213/003 | 28 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/013 | 30 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/004 | 56 tabletek     |
| EU/1/02/213/011 | 84 tabletki     |
| EU/1/02/213/014 | 90 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/005 | 98 tabletek     |

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister z 7 tabletkami**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

PN  
WT  
ŚR  
CZ  
PT  
SO  
ND

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 7 lub 10-krotność lub blister zawierający inną liczbę tabletek niż 7**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E420).  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek  
28 tabletek  
30 × 1 tabletką  
56 tabletek  
84 tabletki  
90 × 1 tabletką  
98 tabletek  
28 × 1 tabletką

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| EU/1/02/213/006 | 14 tabletek     |
| EU/1/02/213/007 | 28 tabletek     |
| EU/1/02/213/008 | 28 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/015 | 30 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/009 | 56 tabletek     |
| EU/1/02/213/012 | 84 tabletki     |
| EU/1/02/213/016 | 90 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/010 | 98 tabletek     |

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister z 7 tabletkami**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

PN  
WT  
ŚR  
CZ  
PT  
SO  
ND

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 7 lub 10-krotność lub blister zawierający inną liczbę tabletek niż 7**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E420).  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek  
28 tabletek  
30 × 1 tabletki  
56 tabletek  
90 × 1 tabletki  
98 tabletek  
28 × 1 tabletki

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| EU/1/02/213/017 | 14 tabletek     |
| EU/1/02/213/018 | 28 tabletek     |
| EU/1/02/213/019 | 28 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/020 | 30 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/021 | 56 tabletek     |
| EU/1/02/213/022 | 90 × 1 tabletki |
| EU/1/02/213/023 | 98 tabletek     |

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister z 7 tabletkami**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

PN  
WT  
ŚR  
CZ  
PT  
SO  
ND

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 7 lub 10-krotność lub blister zawierający inną liczbę tabletek niż 7**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki** telmisartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek MicardisPlus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MicardisPlus
3. Jak przyjmować lek MicardisPlus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MicardisPlus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek MicardisPlus i w jakim celu się go stosuje**

MicardisPlus jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych blokerami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Telmisartan hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne się rozkurczają, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co niekiedy może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Zwykle przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

Lek MicardisPlus jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane przez telmisartan lub hydrochlorotiazyd stosowany oddzielnie.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MicardisPlus**

##### **Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus**

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub którekolwiek pochodne sulfonamidów;
- po 3. miesiącu ciąży (Również należy unikać stosowania leku MicardisPlus we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (problemy z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek lub bezmocz (mniej niż 100 ml moczu na dobę);
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed przyjęciem leku MicardisPlus.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MicardisPlus należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub ma niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemofiltracji;
- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- choroba wątroby;
- zaburzenia dotyczące serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku MicardisPlus. Nieleczone mogą prowadzić do trwałego zaburzenia wzroku.
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazdem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku MicardisPlus należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MicardisPlus należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie tętnicze krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także podpunkt „Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus”.

- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku MicardisPlus u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli po przyjęciu leku MicardisPlus u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku MicardisPlus.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku MicardisPlus we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować, jeśli pacjentka jest w ciąży dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazydem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchość błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu zwiększonej wrażliwości skóry na światło słoneczne z objawami oparzenia słonecznego (takimi jak zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiającymi się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku MicardisPlus.

Lek MicardisPlus może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze krwi u osób rasy czarnej.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku MicardisPlus u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

### **Lek MicardisPlus a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie przyjmowania któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem MicardisPlus niżej wymienionych leków:

- leków zawierających lit, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), takie jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- jodowy środek kontrastowy stosowany do badania obrazowego;
- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, takie jak leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, takie jak heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany stężenia potasu we krwi, takie jak leki nasercowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);

- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);
- kolestyramina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie tętnicze krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;
- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;
- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperiden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje w podpunkcie „Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyna.

Lek MicardisPlus może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie tętnicze krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby dostosowania dawki innego leku przyjmowanego przez pacjenta podczas przyjmowania leku MicardisPlus należy poradzić się lekarza.

Działanie leku MicardisPlus może być osłabione w przypadku przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. aspiryny lub ibuprofenu).

### **Stosowanie leku MicardisPlus z jedzeniem i alkoholem**

Lek MicardisPlus można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie przyjmowania leku MicardisPlus przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku MicardisPlus. Lek MicardisPlus nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie wolno go przyjmować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po trzecim miesiącu ciąży.

#### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek MicardisPlus nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie podczas karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek MicardisPlus mogą odczuwać zawroty głowy, zemdlec lub mieć uczucie wirowania. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek MicardisPlus zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Lek MicardisPlus zawiera cukier (laktozę)**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

### **Lek MicardisPlus zawiera sorbitol**

Lek zawiera 169 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

### **3. Jak przyjmować lek MicardisPlus**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek MicardisPlus można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek MicardisPlus przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu na dobę.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku MicardisPlus**

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie objawy, jak niskie ciśnienie tętnicze krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie tętnicze krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca związane z jednoczesnym stosowaniem leków, takich jak glikozydy naparstnicy lub niektóre leki antyarytmiczne. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

#### **Pominięcie przyjęcia leku MicardisPlus**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletka nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy, w tym zakończony zgonem); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka). Te działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów) albo bardzo rzadko (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka; mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie; w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli objawy te nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem MicardisPlus.

## **Możliwe działania niepożądane leku MicardisPlus:**

### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)**

Zawroty głowy.

### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania, przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Zapalenie dróg oddechowych prowadzących do płuc (zapalenie oskrzeli), ból gardła, zapalenie zatok, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, małe stężenie sodu, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsenność), zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn (ból nóg), skurcze mięśni, aktywacja lub zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy, co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), objawy grypopodobne, ból, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem MicardisPlus, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych tego produktu.

### **Telmisartan**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), kaszel, zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie.

### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), senność, niezbyt żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), wysypka polekowa, toksyczna wysypka skórna, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien), zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi).

### **Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)**

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)\*\*

### **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Obrzęk naczynioruchowy jelit - po zastosowaniu podobnych produktów występował obrzęk w jelicie z takimi objawami jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

\*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

**\*\*Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego ze stosowaniem telmisartanu.**

### **Hydrochlorotiazyd**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

#### **Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

Podwyższone stężenie tłuszczów we krwi.

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)**

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi, zmniejszony apetyt.

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Ostra niewydolność nerek.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, duże stężenie cukru we krwi, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką), nadmiar substancji żółciowych we krwi (zastój żółci), reakcje nadwrażliwości na światło, niekontrolowane stężenie glukozy we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, obecność cukrów w moczu (glukozuria).

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)**

Nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), niezdolność szpiku kostnego do prawidłowego funkcjonowania, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, agranulocytoza), ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość), wzrost pH ze względu na małe stężenie chlorków we krwi (zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej, alkalozą hipochloremiczną), ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie), zapalenie trzustki, zespół toczniopodobny (choroba naśladująca chorobę o nazwie toczeń rumieniowaty układowy, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zapalenie naczyń krwionośnych (martwicze zapalenie naczyń).

#### **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość aplastyczna), ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko – nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką – lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zaburzenia czynności nerek.

W odosobnionych przypadkach występowały niskie stężenia sodu, którym towarzyszyły objawy dotyczące mózgu lub nerwów (nudności, postępująca dezorientacja, brak zainteresowań lub energii).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek MicardisPlus

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Tabletkę leku MicardisPlus należy wyjąć ze szczelnego blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek MicardisPlus

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, stearynian magnezu, skrobia kukurydziana, meglumina, mikrokryształiczna celuloza, powidon K25, czerwony tlenek żelaza (E172), wodorotlenek sodu, skrobi glikolan sodu (typ A), sorbitol (E420).

### Jak wygląda lek MicardisPlus i co zawiera opakowanie

Lek MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletki to czerwono-białe, podłużne tabletki dwuwarstwowe, z wytłoczonym logo i kodem „H4”.

Lek MicardisPlus jest dostępny w blistrach zawierających 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek, lub w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 28 × 1, 30 × 1 lub 90 × 1 tabletka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

#### Podmiot odpowiedzialny

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

#### Wytwórca

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

i

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Niemcy

i

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paryż  
Francja



W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala 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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki** telmisartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek MicardisPlus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MicardisPlus
3. Jak przyjmować lek MicardisPlus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MicardisPlus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek MicardisPlus i w jakim celu się go stosuje**

MicardisPlus jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych blokerami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Telmisartan hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne się rozkurczają, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co niekiedy może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Zwykle przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

Lek MicardisPlus jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane przez telmisartan lub hydrochlorotiazyd stosowany oddzielnie.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MicardisPlus**

##### **Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus**

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub którekolwiek pochodne sulfonamidów;
- po 3. miesiącu ciąży (Również należy unikać stosowania leku MicardisPlus we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (problemy z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek lub bezmocz (mniej niż 100 ml moczu na dobę);
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed przyjęciem leku MicardisPlus.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MicardisPlus należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub ma niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemofiltracji;
- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- choroba wątroby;
- zaburzenia dotyczące serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku MicardisPlus. Nieleczone mogą prowadzić do trwałego zaburzenia wzroku.
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazidem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku MicardisPlus należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MicardisPlus należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie tętnicze krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także podpunkt „Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus”.

- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku MicardisPlus u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli po przyjęciu leku MicardisPlus u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku MicardisPlus.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku MicardisPlus we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować, jeśli pacjentka jest w ciąży dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazydem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchość błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu zwiększonej wrażliwości skóry na światło słoneczne z objawami oparzenia słonecznego (takimi jak zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiającymi się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku MicardisPlus.

Lek MicardisPlus może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze krwi u osób rasy czarnej.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku MicardisPlus u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

### **Lek MicardisPlus a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie przyjmowania któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem MicardisPlus niżej wymienionych leków:

- leków zawierających lit, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), takie jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- jodowy środek kontrastowy stosowany do badania obrazowego;
- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, takie jak leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, takie jak heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany stężenia potasu we krwi, takie jak leki nasercowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);

- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);
- kolestyraina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie tętnicze krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;
- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;
- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperiden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje w podpunkcie „Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyna.

Lek MicardisPlus może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie tętnicze krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby dostosowania dawki innego leku przyjmowanego przez pacjenta podczas przyjmowania leku MicardisPlus należy poradzić się lekarza.

Działanie leku MicardisPlus może być osłabione w przypadku przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. aspiryny lub ibuprofenu).

### **Stosowanie leku MicardisPlus z jedzeniem i alkoholem**

Lek MicardisPlus można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie przyjmowania leku MicardisPlus przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku MicardisPlus. Lek MicardisPlus nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie wolno go przyjmować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po trzecim miesiącu ciąży.

#### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek MicardisPlus nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie podczas karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek MicardisPlus mogą odczuwać zawroty głowy, zemdlec lub mieć uczucie wirowania. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek MicardisPlus zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Lek MicardisPlus zawiera cukier (laktozę)**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

### **Lek MicardisPlus zawiera sorbitol**

Lek zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tablecie. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **3. Jak przyjmować lek MicardisPlus**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek MicardisPlus można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek MicardisPlus przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu na dobę.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku MicardisPlus**

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie objawy, jak niskie ciśnienie tętnicze krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie tętnicze krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca związane z jednoczesnym stosowaniem leków, takich jak glikozydy naparstnicy lub niektóre leki antyarytmiczne. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

#### **Pominięcie przyjęcia leku MicardisPlus**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy, w tym zakończony zgonem); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka). Te działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów) albo bardzo rzadko (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka; mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie; w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli objawy te nie są leczone, mogą

zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem MicardisPlus.

### **Możliwe działania niepożądane leku MicardisPlus:**

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)**

Zawroty głowy.

#### **Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania, przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Zapalenie dróg oddechowych prowadzących do płuc (zapalenie oskrzeli), ból gardła, zapalenie zatok, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, małe stężenie sodu, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsennność), zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn (ból nóg), skurcze mięśni, aktywacja lub zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy, co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), objawy grypopodobne, ból, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem MicardisPlus, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych tego produktu.

### **Telmisartan**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

#### **Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), kaszel, zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), senność, nieżył żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), wysypka polekowa, toksyczna wysypka skórna, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien), zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi).

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)**

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiażdżowa choroba płuc)\*\*

#### **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Obrzęk naczynioruchowy jelit - po zastosowaniu podobnych produktów występował obrzęk w jelicie z takimi objawami jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

\*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

\*\*Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego ze stosowaniem telmisartanu.

### **Hydrochlorotiazyd**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

#### **Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

Podwyższone stężenie tłuszczów we krwi.

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)**

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi, zmniejszony apetyt.

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Ostra niewydolność nerek.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, duże stężenie cukru we krwi, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka), nadmiar substancji żółciowych we krwi (zastój żółci), reakcje nadwrażliwości na światło, niekontrolowane stężenie glukozy we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, obecność cukrów w moczu (glukozuria).

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)**

Nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), niezdolność szpiku kostnego do prawidłowego funkcjonowania, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, agranulocytoza), ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość), wzrost pH ze względu na małe stężenie chlorków we krwi (zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej, alkaloza hipochloremiczna), ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie), zapalenie trzustki, zespół toczniopodobny (choroba naśladująca chorobę o nazwie toczeń rumieniowaty układowy, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zapalenie naczyń krwionośnych (martwiczne zapalenie naczyń).

#### **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość aplastyczna), ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko – nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką – lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zaburzenia czynności nerek.

W odosobnionych przypadkach występowały niskie stężenia sodu, którym towarzyszyły objawy dotyczące mózgu lub nerwów (nudności, postępująca dezorientacja, brak zainteresowań lub energii).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek MicardisPlus

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Tabletkę leku MicardisPlus należy wyjąć ze szczelnego blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek MicardisPlus

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, stearynian magnezu, skrobia kukurydziana, meglumina, mikrokryształiczna celuloza, powidon K25, czerwony tlenek żelaza (E172), wodorotlenek sodu, skrobi glikolan sodu (typ A), sorbitol (E420).

### Jak wygląda lek MicardisPlus i co zawiera opakowanie

Lek MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletki to czerwono-białe, podłużne tabletki dwuwarstwowe, z wytłoczonym logo i kodem „H8”.

Lek MicardisPlus jest dostępny w blistrach zawierających 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek, lub w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających  $28 \times 1$ ,  $30 \times 1$  lub  $90 \times 1$  tabletka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

i

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Niemcy

i

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paryż  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala 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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki** telmisartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek MicardisPlus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MicardisPlus
3. Jak przyjmować lek MicardisPlus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MicardisPlus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek MicardisPlus i w jakim celu się go stosuje**

MicardisPlus jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych blokerami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Telmisartan hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne się rozkurczają, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co niekiedy może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Zwykle przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

Lek MicardisPlus jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane przez lek MicardisPlus 80/12,5 mg, lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani przez telmisartan i hydrochlorotiazyd stosowany oddzielnie.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MicardisPlus

### Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub którekolwiek pochodne sulfonamidów;
- po 3. miesiącu ciąży (Również należy unikać stosowania leku MicardisPlus we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (problemy z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakkolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek lub bezmocz (mniej niż 100 ml moczu na dobę);
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed przyjęciem leku MicardisPlus.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MicardisPlus należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub ma niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemofiltracji;
- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- choroba wątroby;
- zaburzenia dotyczące serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku MicardisPlus. Nielezione mogą prowadzić do trwałego zaburzenia wzroku.
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku MicardisPlus należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MicardisPlus należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie tętnicze krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także podpunkt „Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus”.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku MicardisPlus u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli po przyjęciu leku MicardisPlus u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku MicardisPlus.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku MicardisPlus we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować, jeśli pacjentka jest w ciąży dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazydem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchość błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu zwiększonej wrażliwości skóry na światło słoneczne z objawami oparzenia słonecznego (takimi jak zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiającymi się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku MicardisPlus.

Lek MicardisPlus może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze krwi u osób rasy czarnej.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku MicardisPlus u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

### **Lek MicardisPlus a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie przyjmowania któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem MicardisPlus niżej wymienionych leków:

- leków zawierających lit, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), takie jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- jodowy środek kontrastowy stosowany do badania obrazowego;

- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, takie jak leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, takie jak heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany stężenia potasu we krwi, takie jak leki nasercowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);
- kolestyramina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie tętnicze krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;
- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;
- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperiden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje w podpunkcie „Kiedy nie przyjmować leku MicardisPlus” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyna.

Lek MicardisPlus może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie tętnicze krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby dostosowania dawki innego leku przyjmowanego przez pacjenta podczas przyjmowania leku MicardisPlus należy poradzić się lekarza.

Działanie leku MicardisPlus może być osłabione w przypadku przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. aspiryny lub ibuprofenu).

### **Stosowanie leku MicardisPlus z jedzeniem i alkoholem**

Lek MicardisPlus można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie przyjmowania leku MicardisPlus przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku MicardisPlus. Lek MicardisPlus nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie wolno go przyjmować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po trzecim miesiącu ciąży.

#### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek MicardisPlus nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie podczas karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek MicardisPlus mogą odczuwać zawroty głowy, zemdlec lub mieć uczucie wirowania. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek MicardisPlus zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Lek MicardisPlus zawiera cukier (laktozę)**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

### **Lek MicardisPlus zawiera sorbitol**

Lek zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletkie. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak przyjmować lek MicardisPlus**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek MicardisPlus można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek MicardisPlus przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu na dobę.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku MicardisPlus**

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie objawy, jak niskie ciśnienie tętnicze krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie tętnicze krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca związane z jednoczesnym stosowaniem leków takich jak glikozydy naparstnicy lub niektóre leki antyarytmiczne. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

### **Pominięcie przyjęcia leku MicardisPlus**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy, w tym zakończony zgonem); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka). Te działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów) albo bardzo rzadko (toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka; mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie; w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli objawy te nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem MicardisPlus.

### **Możliwe działania niepożądane leku MicardisPlus:**

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)**

Zawroty głowy.

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania, przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Zapalenie dróg oddechowych prowadzących do płuc (zapalenie oskrzeli), ból gardła, zapalenie zatok, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, małe stężenie sodu, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsenność), zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn (ból nóg), skurcze mięśni, aktywacja lub zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy, co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), objawy grypopodobne, ból, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem MicardisPlus, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych tego produktu.

### **Telmisartan**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), kaszel, zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie.

**Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), senność, nieżyt żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), wysypka polekowa, toksyczna wysypka skórna, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien), zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi).

**Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)**

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiaższowa choroba płuc)\*\*

**Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Obrzęk naczynioruchowy jelit - po zastosowaniu podobnych produktów występował obrzęk w jelicie z takimi objawami jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

\*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

\*\*Zgłaszano przypadki śródmiaższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego ze stosowaniem telmisartanu.

**Hydrochlorotiazyd**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

**Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

Podwyższone stężenie tłuszczów we krwi.

**Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)**

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi, zmniejszony apetyt.

**Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)**

Ostra niewydolność nerek.

**Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)**

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, duże stężenie cukru we krwi, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką), nadmiar substancji żółciowych we krwi (zastój żółci), reakcje nadwrażliwości na światło, niekontrolowane stężenie glukozy we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, obecność cukrów w moczu (glukozeria).

**Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)**

Nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), niezdolność szpiku kostnego do prawidłowego funkcjonowania, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, agranulocytoza), ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość), wzrost pH ze względu na małe stężenie chlorków we krwi (zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej, alkaloza hipochloremiczna), ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie), zapalenie trzustki, zespół toczniopodobny (choroba naśladująca chorobę o nazwie toczeń rumieniowaty układowy, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zapalenie naczyń krwionośnych (martwiczne zapalenie naczyń).

**Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość aplastyczna), ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko – nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką – lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło

słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zaburzenia czynności nerek.

W odosobnionych przypadkach występowały niskie stężenia sodu, którym towarzyszyły objawy dotyczące mózgu lub nerwów (nudności, postępująca dezorientacja, brak zainteresowań lub energii).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek MicardisPlus**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Tabletkę leku MicardisPlus należy wyjąć ze szczelnego blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek MicardisPlus**

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, stearynian magnezu, skrobia kukurydziana, meglumina, mikrokryształiczna celuloza, powidon K25, żółty tlenek żelaza (E172), wodorotlenek sodu, skrobi glikolan sodu (typ A), sorbitol (E420).

### **Jak wygląda lek MicardisPlus i co zawiera opakowanie**

Lek MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki to żółto-białe, podłużne tabletki dwuwarstwowe, z wytłoczonym logo i kodem „H9”.

Lek MicardisPlus jest dostępny w blistrach zawierających 14, 28, 56 lub 98 tabletek, lub w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 28 × 1, 30 × 1 lub 90 × 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

i

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Niemcy

i

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paryż  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala 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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.