

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 112 mg echivalent cu lactoză anhidră 107 mg.

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 169 mg.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 112 mg echivalent cu lactoză anhidră 107 mg.

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 338 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate

Comprimat de 5,2 mm de formă alungită, cu două straturi roșu și alb, gravat cu sigla companiei și codul „H4”.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate

Comprimat de 6,2 mm de formă alungită, cu două straturi roșu și alb, gravat cu sigla companiei și codul „H8”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea asocierii în doză fixă MicardisPlus (40 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă (HCTZ) și 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu telmisartan.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Asocierea în doză fixă trebuie administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare dintre cele două componente înaintea trecerii la asocierea în doză fixă. Dacă este

adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la asocierea fixă.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Micardis 40 mg.
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Micardis 80 mg.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Experiența la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată este limitată, dar nu sugerează efecte adverse la nivel renal și nu se consideră necesară ajustarea dozei. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4). Din cauza hidroclorotiazidei, asocierea în doză fixă este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Telmisartan nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, MicardisPlus trebuie administrat cu prudență. În cazul telmisartan, doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi. Asocierea în doză fixă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MicardisPlus la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Administrarea MicardisPlus la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Comprimatele MicardisPlus se administrează oral, o dată pe zi, și trebuie înghițite întregi, cu lichid. MicardisPlus poate fi administrat cu sau fără alimente.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

MicardisPlus trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietății higroscopice a comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece HCTZ este un medicament derivat al sulfonamidei).
- Trimestrele doi și trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), anurie.
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea concomitentă a telmisartan/HCTZ cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să ia în considerare tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartan/HCTZ nu trebuie administrat la pacienți cu colestază, tulburări biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3), deoarece telmisartan este eliminat în principal în bilă. La acești pacienți, este de așteptat un clearance hepatic redus al telmisartan.

În plus, telmisartan/HCTZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție hepatică alterată sau boală hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea telmisartan/HCTZ la pacienții cu insuficiență hepatică.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoza bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale care irigă rinichiul unic funcțional sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat telmisartan/HCTZ la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/HCTZ la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea telmisartan/HCTZ este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată; de aceea, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

Telmisartan nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu hipovolemie și/sau hiponatremie

La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, dietei hiposodate, diareii sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze. Asemenea situații, mai ales hipovolemia și/sau hiponatremia, trebuie corectate înainte de administrarea MicardisPlus.

În cazul utilizării HCTZ, au fost observate cazuri izolate de hiponatremie asociată cu simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskiren crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o patologie renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea telmisartan/HCTZ în acest caz.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție deosebită în cazul utilizării medicamentului la pacienții care suferă de stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul, poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau de antidiabetice. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în medicament, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatice ale electrolitilor la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, precum greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

- Hipokaliemie

Deși poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport oral necorespunzător de electroliti și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau corticotropină (ACTH) (vezi pct. 4.5).

- Hiperkaliemie

Invers, din cauza antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT₁) și componenta telmisartan a medicamentului, poate să apară hiperkaliemia. Deși, în cazul utilizării telmisartan/HCTZ, nu s-a studiat hiperkaliemia semnificativă din punct de vedere clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele cu potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție împreună cu telmisartan/HCTZ (vezi pct. 4.5).

- Alcaloză hipocloremică

Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

- **Hipercalcemie**

Tiazidele pot să determine scăderea secreției urinare a calciului și o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

- **Hipomagneziemie**

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor blocaților receptorilor angiotensinei II, telmisartan este aparent mai puțin eficient ca antihipertensiv la pacienții de origine africană decât la cei de altă origine, posibil datorită reninemicii scăzute la pacienții hipertensivi de origine africană.

Cardiopatie ischemică

Ca în cazul utilizării oricărui altui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate determina apariția unui infarct miocardic sau a accidentului vascular cerebral.

Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la HCTZ pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a HCTZ, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului, se recomandă oprirea acestuia. Dacă se consideră necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la doze cumulative crescute de HCTZ în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca (vezi pct. 4.8). Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a reduce la minim riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibile măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include examene histologice ale biopsiilor. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, administrarea MicardisPlus trebuie oprită și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Angioedem intestinal

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu blocați ai receptorilor de angiotensină II (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu blocați ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de telmisartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Lactoză

Fiecare comprimat conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitol

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate conține 169 mg sorbitol per fiecare comprimat.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate conține 338 mg sorbitol per fiecare comprimat.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate. De asemenea, în cazul utilizării blocaților receptorului angiotensinei II (inclusiv telmisartan/HCTZ) s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și telmisartan/HCTZ nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiu în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi)

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea HCTZ-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot potența efectul HCTZ asupra concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Substanțe de contrast pe bază de iod

În cazul deshidratării cauzate de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală funcțională acută, mai ales în timpul utilizării unor doze crescute de substanțe de contrast pe bază de iod. Se recomandă rehidratarea înainte de administrarea substanței pe bază de iod.

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de exemplu inhibitori ECA, diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea HCTZ-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrației potasiului plasmatic. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului și ECG în cazul administrării telmisartan/HCTZ în asociere cu medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu glicozide digitalice, antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispozează la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia indusă de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartan poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskiren, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformin

Metformin trebuie administrat cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională asociată cu HCTZ.

Rășini – colestiramină și colestipol

Absorbția HCTZ este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale blocanților receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocați ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, asocierea trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Amine presoare (de exemplu noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de HCTZ.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei de medicație uricozurică, deoarece HCTZ poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă.

Administrarea în asociere cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrației plasmatice a calciului din cauza excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente cu calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu terapie cu vitamina D), trebuie monitorizată concentrația plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxid poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de exemplu atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

Agenti citotoxici (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartan: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu blocați ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu blocați ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu sunt date adecvate provenite din utilizarea telmisartan/HCTZ la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit, în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la blocanți ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație pentru decelarea hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Experiența provenită din utilizarea HCTZ în timpul sarcinii este limitată, în special în primul trimestru. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placentă. Ținând cont de mecanismul farmacologic de acțiune al HCTZ, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie feto-placentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibru electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzare placentară, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan/HCTZ în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea telmisartan/HCTZ în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba producția de lapte prin creșterea diurezei. Telmisartan/HCTZ nu este recomandat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează telmisartan/HCTZ în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la om cu asocierea în doză fixă sau cu fiecare componentă administrată separat.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan și HCTZ asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MicardisPlus poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Există posibilitatea apariției ocazionale a amețelii, sincopei sau vertijului în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este telmisartan/HCTZ.

Dacă pacienții manifestă aceste evenimente adverse, trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum este conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacția adversă cel mai frecvent raportată este amețeala. Rar pot apărea angioedeme grave ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$).

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan/HCTZ a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare numai a telmisartan în studii randomizate controlate, în care 1 471 pacienți randomizați au primit telmisartan plus HCTZ (835) sau numai telmisartan (636). Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nicio corelație cu privire la sexul, vârsta sau rasa pacienților.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ($p \leq 0,05$) în cazul administrării de telmisartan plus HCTZ decât în cazul administrării placebo sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu telmisartan/HCTZ, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărei componente administrate singure, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse raportate anterior cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la MicardisPlus, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice efectuate cu acest medicament.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse (MedDRA) în format tabelar, provenită din studii controlate cu placebo și din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hidroclorotiazidă
Infecții și infestări	Sepsis, inclusiv cu final letal		rare ²	
	Bronșită	rare		
	Faringită	rare		
	Sinuzită	rare		
	Infecție a căilor respiratorii superioare		mai puțin frecvente	
	Infecție a tractului urinar		mai puțin frecvente	
	Cistită		mai puțin frecvente	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)			cu frecvență necunoscută ²
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie		mai puțin frecvente	
	Eozinofilie		rare	
	Trombocitopenie		rare	rare
	Purpură trombocitopenică			rare
	Anemie aplastică			cu frecvență necunoscută
	Anemie hemolitică			foarte rare
	Depresia măduvei osoase			foarte rare
	Leucopenie			foarte rare
	Agranulocitoză			foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică		rare	
	Hipersensibilitate		rare	foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	mai puțin frecvente		foarte frecvente
	Hiperuricemie	rare		frecvente
	Hiponatremie	rare	rare	frecvente
	Hiperkaliemie		mai puțin frecvente	
	Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)		rare	
	Hipomagneziemie			frecvente
	Hipercalcemie			rare
	Alcaloză hipocloremică			foarte rare
	Scăderea apetitului alimentar			frecvente

	Hiperlipidemie			foarte frecvente
	Hiperglicemie			rare
	Control inadecvat al diabetului zaharat			rare
Tulburări psihice	Anxietate	mai puțin frecvente	rare	
	Depresie	rare	mai puțin frecvente	rare
	Insomnie	rare	mai puțin frecvente	
	Tulburări ale somnului	rare		rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	frecvente		rare
	Sincopă	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Parestezie	mai puțin frecvente		rare
	Somnolență		rare	
	Cefalee			rare
Tulburări oculare	Tulburări ale vederii	rare	rare	rare
	Vedere încetșată	rare		
	Glaucom acut cu unghi închis			cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană			cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
Tulburări cardiace	Tahicardie	mai puțin frecvente	rare	
	Aritmie	mai puțin frecvente		rare
	Bradicardie		mai puțin frecvente	
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Hipotensiune arterială ortostatică	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	frecvente
	Vasculită necrozantă			foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Detresă respiratorie	rare		foarte rare
	Pneumonită	rare		foarte rare
	Edem pulmonar	rare		foarte rare
	Tuse		mai puțin frecvente	
	Boală pulmonară interstițială		foarte rare ^{1,2}	
	Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi pct. 4.4)			foarte rare
	Diaree	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	frecvente

Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie	mai puțin frecvente	rare	
	Flatulență	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Durere abdominală	rare	mai puțin frecvente	
	Constipație	rare		rare
	Dispepsie	rare	mai puțin frecvente	
	Vărsături	rare	mai puțin frecvente	frecvente
	Gastrită	rare		
	Disconfort abdominal		rare	rare
	Greață			frecvente
	Pancreatită			foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Funcție hepatică anormală/tulburare hepatică	rare ²	rare ²	
	Icter			rare
	Colestază			rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem (de asemenea cu evoluție letală)	rare	rare	
	Eritem	rare	rare	
	Prurit	rare	mai puțin frecvente	
	Erupție cutanată tranzitorie	rare	mai puțin frecvente	frecvente
	Hiperhidroză	rare	mai puțin frecvente	
	Urticarie	rare	rare	frecvente
	Eczemă		rare	
	Erupție cutanată provocată de medicament		rare	
	Erupție cutanată toxică		rare	
	Sindrom pseudolupic			foarte rare
	Reacție de fotosensibilitate			rare
	Necroliză epidermică toxică			foarte rare
	Eritem polimorf			cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv și osului	Dorsalgie	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare)	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	cu frecvență necunoscută
	Mialgie	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Artralgie	rare	rare	

	Durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	rare	rare	
	Durere la nivelul tendonului (simptome similare tendinitei)		rare	
	Lupus eritematos sistemic	rare ¹		foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală		mai puțin frecvente	cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută		mai puțin frecvente	mai puțin frecvente
	Glicozurie			rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	mai puțin frecvente		frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere în piept	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Boală pseudogripală	rare	rare	
	Durere	rare		
	Astenie (slăbiciune)		mai puțin frecvente	cu frecvență necunoscută
	Febră			cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a concentrației sanguine de acid uric	mai puțin frecvente	rare	
	Creștere a concentrației sanguine de creatinină	rare	mai puțin frecvente	
	Creștere a concentrației sanguine de creatin-fosfokinază	rare	rare	
	Creștere a concentrației enzimelor hepatice	rare	rare	
	Scădere a valorii hemoglobinei		rare	

¹ Pe baza experienței ulterioare introducerii pe piață

² Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

^a Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan, cât și la cei tratați cu placebo. Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai sus a reacțiilor adverse a fost întocmită pe baza tuturor studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială cu telmisartan sau la pacienți cu vârsta de 50 ani sau peste care prezentau risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Funcție hepatică anormală/tulburare hepatică

Cele mai multe cazuri de funcție hepatică anormală/tulburare hepatică în studiile cu telmisartan ulterioare introducerii pe piață au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Sepsis

În cadrul studiului PROfESS a fost observată o incidență sporită a sepsisului în cazul administrării telmisartan în comparație cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstițială

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Angioedem intestinal

Au fost raportate cazuri de angioedem intestinal după utilizarea blocaților receptorilor de angiotensină II (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată HCTZ prin hemodializă.

Simptomatologie

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșterea concentrației plasmatică a creatininei și insuficiență renală acută. Supradozajul cu HCTZ se asociază cu depleție a electroliților (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glicozide digitale sau unele medicamente antiaritmice.

Tratament

Telmisartan nu este eliminat prin hemofiltrare și nu este dializabil. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de durata de timp scursă din momentul ingestiei și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentrațiilor plasmatică ale electroliților și creatininei. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacientul trebuie așezat în poziție supină și trebuie să i se administreze soluții pentru substituția rapidă a plasmei și electroliților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) și diuretice, codul ATC: C09DA07

MicardisPlus este o asociere dintre un blocant al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte. MicardisPlus administrat o dată pe zi determină scăderi eficace și regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

Mecanism de acțiune

Telmisartan este un blocant specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT₁), eficace după administrare pe cale orală. Telmisartan deplasează angiotensina II, cu afinitate foarte mare, de pe locul său de legare la nivelul subtipului de receptor AT₁, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁.

Telmisartan se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT₂ sau alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteron este scăzută de către telmisartan. Telmisartan nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartan nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil timp de până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a HCTZ determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul HCTZ, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80% după doze de 40 mg și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartan reduce atât presiunea sistolică, cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența pulsului. Eficacitatea telmisartan ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvența tusei neproductive a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenția cardiovasculară

Studiul ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparat efectele telmisartan, ramipril și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25 620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau mai în vârstă, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de evidențe de afectare a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8 502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartan are un efect similar ramipril, în ceea ce privește reducerea criteriului final de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului final de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de risc pentru telmisartan față de ramipril a fost de 1,01 (ÎI 97,5% 0,93-1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o marjă de 1,13). Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan, respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriul final de evaluare secundar prestabilit prin protocol au arătat că telmisartan are o eficacitate similară cu a ramipril, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (ÎI 97,5% 0,90-1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul final de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care a investigat efectul ramipril față de placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n = 2 954) sau cu placebo (n = 2 972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic privind incidența criteriului final de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) [15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de risc de 0,92 (ÎI 95% 0,81-1,05, p = 0,22)]. S-a dovedit un beneficiu al telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar compus prespecificat, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (ÎI 95% 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de risc 1,03, ÎI 95% 0,85-1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și edemul angioneurotic au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, în comparație cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinatia dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu această combinație. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu această combinație. De aceea, nu se recomandă administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la această grupă de pacienți.

În studiul clinic „Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”, PRoFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai în vârstă care au suferit recent un accident vascular cerebral a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan, de 0,70% în comparație cu placebo (0,49%) [RR 1,43 (interval de încredere 95% 1,00-2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33%) în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16%) [RR 2,07 (interval de încredere 95% 1,14-3,76)]. Această creștere a incidenței sepsisului asociată cu administrarea de telmisartan fie poate constitui o descoperire întâmplătoare, fie poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final de evaluare global, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluarea nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ țintă. Pentru mai multe detalii, vezi mai sus secțiunea „Prevenția cardiovasculară”.

VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, însă s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială în comparație cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară și renală) a fost un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul din cauze cardiovasculare și accidentul vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu HCTZ pe termen lung reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/HCTZ asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constatat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95% 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95% 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare

din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR ajustat de 2,1 (Î 95% 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MicardisPlus la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de HCTZ și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe.

Absorbție

Telmisartan: după administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42%, respectiv 58%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartan, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore după administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartan a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartan nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: după administrarea orală de asociere în doză fixă, concentrațiile maxime de HCTZ se ating în aproximativ 1-3 ore după administrare. Pe baza excreției renale cumulative a HCTZ, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60%.

Distribuție

Telmisartan se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99,5%), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 litri, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 64% de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este de $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolizare

Telmisartan este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronid produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat ^{14}C , glucuronid reprezintă aproximativ 11% din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartan.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartan marcat ^{14}C , cea mai mare parte din doza administrată (> 97%) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartan după administrare orală este > 1 500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost > 20 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată ca substanță aproape nemodificată prin urină. Aproximativ 60% din doza orală se elimină într-un interval de 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei este de 10-15 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației

plasmatice ($C_{\max}$ și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor. După administrări repetate, telmisartan nu se acumulează semnificativ în plasmă. Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

Farmacocinetica la categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de pacienții mai tineri.

Sex

Concentrațiile plasmatiche de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau ale frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatiche mai mari ale HCTZ la femei decât la bărbați. Acest fapt nu este considerat ca având relevanță clinică.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală care efectuează dializă au fost observate concentrații plasmatiche mai scăzute. Telmisartan se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche la subiecții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afectare renală. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării HCTZ este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al HCTZ a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și HCTZ, la șobolani și câini normotensivi, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nicio relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice efectuate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocați ai receptorilor angiotensinei II au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale azotului ureic și creatininei în sânge), creștere a activității reninei plasmatiche, hipertrofie/hiperplazie a celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice au putut fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de soluție salină pe cale orală și adăpostirea în grup a animalelor. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. Se consideră că aceste modificări sunt cauzate de activitatea farmacologică a telmisartan.

Nu au fost observate efecte ale telmisartan asupra fertilității masculine sau feminine.

Deși nu s-au observat dovezi clare privind efectele teratogene, în studiile la animale s-a observat un efect al telmisartan la valori ale dozelor toxice asupra dezvoltării postnatale a puilor, cum ar fi greutatea corporală mai mică și deschidere întârziată a ochilor.

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene, nici activitate clastogenă relevantă; la șobolan și șoarece nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu HCTZ au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Pentru potențialul fetotoxic al asocierii telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă (K25)
Oxid roșu de fier (E172)
Hidroxid de sodiu
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Sorbitol (E420).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu (PA/Al/PVC/Al sau PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister conține 7 sau 10 comprimate.

Mărimea ambalajului:

- blister cu 14, 28, 56, 84 sau 98 comprimate sau
- blistere perforate cu doze unitare cu 28×1 , 30×1 sau 90×1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

MicardisPlus trebuie păstrat în blisterul sigilat din cauza proprietății higroscopice a comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister cu puțin timp înainte de administrare. Ocazional, s-a observat că stratul exterior al blisterului se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Dacă acest fenomen se observă, nu este necesară nicio acțiune.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 99 mg echivalent cu lactoză anhidră 94 mg.

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 338 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimat de formă alungită de 6,2 mm, galben și alb, gravat cu sigla companiei și codul „H9”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea asocierii în doză fixă MicardisPlus (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazidă (HCTZ)) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) sau la adulți care au fost stabiliți anterior cu telmisartan și HCTZ administrate separat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Asocierea în doză fixă trebuie administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare dintre cele două componente înaintea trecerii la asocierea în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la asocierea fixă.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu MicardisPlus 80 mg/12,5 mg sau la pacienți care au fost stabiliți anterior cu telmisartan și HCTZ administrate separat.

MicardisPlus este disponibil de asemenea în concentrații de 40 mg/12,5 mg și 80 mg/12,5 mg.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Experiența la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată este limitată, dar nu sugerează efecte adverse la nivel renal și nu se consideră necesară ajustarea dozei. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4). Din cauza hidroclorotiazidei, asocierea în doză fixă este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Telmisartan nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, MicardisPlus trebuie administrat cu prudență. În cazul telmisartan, doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi. Asocierea în doză fixă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MicardisPlus la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Administrarea MicardisPlus la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Comprimatele MicardisPlus se administrează oral, o dată pe zi, și trebuie înghițite întregi, cu lichid. MicardisPlus poate fi administrat cu sau fără alimente.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

MicardisPlus trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietății higroscopice a comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece HCTZ este un medicament derivat al sulfonamidei).
- Trimestrele doi și trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), anurie.
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea concomitentă a telmisartan/HCTZ cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să ia în considerare tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartan/HCTZ nu trebuie administrat la pacienți cu colestază, tulburări biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3), deoarece telmisartan este eliminat în principal în bilă. La acești pacienți, este de așteptat un clearance hepatic redus al telmisartan.

În plus, telmisartan/HCTZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție hepatică alterată sau boală hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea telmisartan/HCTZ la pacienții cu insuficiență hepatică.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale care irigă rinichiul unic funcțional sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat telmisartan/HCTZ la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/HCTZ la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea telmisartan/HCTZ este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată; de aceea, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

Telmisartan nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu hipovolemie și/sau hiponatremie

La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, dietei hiposodate, diareii sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze. Asemenea situații, mai ales hipovolemia și/sau hiponatremia, trebuie corectate înainte de administrarea MicardisPlus.

În cazul utilizării HCTZ, au fost observate cazuri izolate de hiponatremie asociată cu simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskiren crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o patologie renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea telmisartan/HCTZ în acest caz.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție deosebită în cazul utilizării medicamentului la pacienții care suferă de stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul,

poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau de antidiabetice. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în medicament, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatice ale electrolitilor la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, precum greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

- Hipokaliemie

Deși poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport oral necorespunzător de electroliti și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau corticotropină (ACTH) (vezi pct. 4.5).

- Hiperkaliemie

Invers, din cauza antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT₁) și componenta telmisartan a medicamentului, poate să apară hiperkaliemia. Deși, în cazul utilizării telmisartan/HCTZ, nu s-a studiat hiperkaliemia semnificativă din punct de vedere clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție împreună cu telmisartan/HCTZ (vezi pct. 4.5).

- Alcaloză hipocloremică

Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

- Hipercalcemie

Tiazidele pot să determine scăderea secreției urinare a calciului și o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

- Hipomagneziemie

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor blocaților receptorilor angiotensinei II, telmisartan este aparent mai puțin eficace ca antihipertensiv la pacienții de origine africană decât la cei de altă origine, posibil datorită reniniei scăzute la pacienții hipertensivi de origine africană.

Cardiopatie ischemică

Ca în cazul utilizării oricărui altui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate determina apariția unui infarct miocardic sau a accidentului vascular cerebral.

Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la HCTZ pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a HCTZ, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului, se recomandă oprirea acestuia. Dacă se consideră necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom acut cu unghi închis pot include antecedente de alergie la penicilină sau sulfonamidă.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la doze cumulative crescute de HCTZ în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca (vezi pct. 4.8). Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a reduce la minim riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibile măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include examene histologice ale biopsiilor. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, administrarea MicardisPlus trebuie oprită și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Angioedem intestinal

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de telmisartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Lactoză

Fiecare comprimat conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitol

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimate conține 338 mg sorbitol per fiecare comprimat. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate. De asemenea, în cazul utilizării blocanților receptorului angiotensinei II (inclusiv telmisartan/HCTZ) s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și telmisartan/HCTZ nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiu în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi)

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea HCTZ-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot potența efectul HCTZ asupra concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Substanțe de contrast pe bază de iod

În cazul deshidratării cauzate de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală funcțională acută, mai ales în timpul utilizării unor doze crescute de substanțe de contrast pe bază de iod. Se recomandă rehidratarea înainte de administrarea substanței pe bază de iod.

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de exemplu inhibitori ECA, diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea HCTZ-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrației potasiului plasmatic. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului și ECG în cazul administrării telmisartan/HCTZ în asociere cu medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu glicozide digitalice, antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispune la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia indusă de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartan poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskiren, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformin

Metformin trebuie administrat cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională asociată cu HCTZ.

Rășini – colestiramină și colestipol

Absorbția HCTZ este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale blocaților receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocați ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, asocierea trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Amine presoare (de exemplu noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de HCTZ.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei de medicație uricozurică, deoarece HCTZ poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă.

Administrarea în asociere cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrației plasmatice a calciului din cauza excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente cu calciu sau medicamente care economisesc

calciul (de exemplu terapie cu vitamina D), trebuie monitorizată concentrația plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxid poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de exemplu atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

Agenti citotoxici (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartan: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepressive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu sunt date adecvate provenite din utilizarea telmisartan/HCTZ la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit, în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la blocanți ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație pentru decelarea hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Experiența provenită din utilizarea HCTZ în timpul sarcinii este limitată, în special în primul trimestru. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placenta. Ținând cont de mecanismul farmacologic de acțiune al HCTZ, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie feto-placentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibru electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzare placentară, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan/HCTZ în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea telmisartan/HCTZ în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba producția de lapte prin creșterea diurezei. Telmisartan/HCTZ nu este recomandat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează telmisartan/HCTZ în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la om cu asocierea în doză fixă sau cu fiecare componentă administrată separat.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan și HCTZ asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MicardisPlus poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Există posibilitatea apariției ocazionale a amețelii, sincopei sau vertijului în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este telmisartan/HCTZ.

Dacă pacienții manifestă aceste evenimente adverse, trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum este conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacția adversă cel mai frecvent raportată este amețeaua. Rar pot apărea angioedeme grave ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$).

Incidența generală și structurală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării MicardisPlus 80 mg/25 mg a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare a MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nicio corelație cu privire la sexul, vârsta sau rasa pacienților.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ($p \leq 0,05$) în cazul administrării de telmisartan plus HCTZ decât în cazul administrării placebo sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu telmisartan/HCTZ, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărei componente administrate singure, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse raportate anterior cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la MicardisPlus, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice efectuate cu acest medicament.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și

< 1/100); rare ($\geq 1/10\ 000$ și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse (MedDRA) în format tabelar, provenită din studii controlate cu placebo și din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hidroclorotiazidă
Infecții și infestări	Sepsis, inclusiv cu final letal		rare ²	
	Bronșită	rare		
	Faringită	rare		
	Sinuzită	rare		
	Infecție a căilor respiratorii superioare		mai puțin frecvente	
	Infecție a tractului urinar		mai puțin frecvente	
	Cistită		mai puțin frecvente	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)			cu frecvență necunoscută ²
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie		mai puțin frecvente	
	Eozinofilie		rare	
	Trombocitopenie		rare	rare
	Purpură trombocitopenică			rare
	Anemie aplastică			cu frecvență necunoscută
	Anemie hemolitică			foarte rare
	Depresia măduvei osoase			foarte rare
	Leucopenie			foarte rare
	Agranulocitoză			foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică		rare	
	Hipersensibilitate		rare	foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	mai puțin frecvente		foarte frecvente
	Hiperuricemie	rare		frecvente
	Hiponatremie	rare	rare	frecvente
	Hiperkaliemie		mai puțin frecvente	
	Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)		rare	

	Hipomagneziemie			frecvente
	Hipercalcemie			rare
	Alcaloză hipocloremică			foarte rare
	Scăderea apetitului alimentar			frecvente
	Hiperlipidemie			foarte frecvente
	Hiperglicemie			rare
	Control inadecvat al diabetului zaharat			rare
Tulburări psihice	Anxietate	mai puțin frecvente	rare	
	Depresie	rare	mai puțin frecvente	rare
	Insomnie	rare	mai puțin frecvente	
	Tulburări ale somnului	rare		rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	frecvente		rare
	Sincopă	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Parestezie	mai puțin frecvente		rare
	Somnolență		rare	
	Cefalee			rare
Tulburări oculare	Tulburări ale vederii	rare	rare	rare
	Vedere încetșată	rare		
	Glaucom acut cu unghi închis			cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană			cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
Tulburări cardiace	Tahicardie	mai puțin frecvente	rare	
	Aritmie	mai puțin frecvente		rare
	Bradicardie		mai puțin frecvente	
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Hipotensiune arterială ortostatică	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	frecvente
	Vasculită necrozantă			foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Detresă respiratorie	rare		foarte rare
	Pneumonită	rare		foarte rare
	Edem pulmonar	rare		foarte rare
	Tuse		mai puțin frecvente	
	Boală pulmonară interstițială		foarte rare ^{1,2}	

	Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi pct. 4.4)			foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	frecvente
	Xerostomie	mai puțin frecvente	rare	
	Flatulență	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Durere abdominală	rare	mai puțin frecvente	
	Constipație	rare		rare
	Dispepsie	rare	mai puțin frecvente	
	Vărsături	rare	mai puțin frecvente	frecvente
	Gastrită	rare		
	Disconfort abdominal		rare	rare
	Greață			frecvente
	Pancreatită			foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Funcție hepatică anormală/tulburare hepatică	rare ²	rare ²	
	Icter			rare
	Colestază			rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem (de asemenea cu evoluție letală)	rare	rare	
	Eritem	rare	rare	
	Prurit	rare	mai puțin frecvente	
	Erupție cutanată tranzitorie	rare	mai puțin frecvente	frecvente
	Hiperhidroză	rare	mai puțin frecvente	
	Urticarie	rare	rare	frecvente
	Eczemă		rare	
	Erupție cutanată provocată de medicament		rare	
	Erupție cutanată toxică		rare	
	Sindrom pseudolupic			foarte rare
	Reacție de fotosensibilitate			rare
	Necroliză epidermică toxică			foarte rare
				cu frecvență necunoscută
	Eritem polimorf			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului	Dorsalgie	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Spasme musculare (crampe la nivelul	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	cu frecvență necunoscută

conjunctiv și osului	membrelor inferioare)			
	Mialgie	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Artralgie	rare	rare	
	Durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	rare	rare	
	Durere la nivelul tendonului (simptome similare tendinitei)		rare	
	Lupus eritematos sistemic	rare ¹		foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală		mai puțin frecvente	cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută		mai puțin frecvente	mai puțin frecvente
	Glicozurie			rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	mai puțin frecvente		frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere în piept	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente	
	Boală pseudogripală	rare	rare	
	Durere	rare		
	Astenie (slăbiciune)		mai puțin frecvente	cu frecvență necunoscută
	Febră			cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a concentrației sanguine de acid uric	mai puțin frecvente	rare	
	Creștere a concentrației sanguine de creatinină	rare	mai puțin frecvente	
	Creștere a concentrației sanguine de creatin-fosfokinază	rare	rare	
	Creștere a concentrației enzimelor hepatice	rare	rare	
	Scădere a valorii hemoglobinei		rare	

¹ Pe baza experienței ulterioare introducerii pe piață

² Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

^a Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan, cât și la cei tratați cu placebo. Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai sus a reacțiilor adverse a fost întocmită pe baza tuturor studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială cu telmisartan

sau la pacienți cu vârsta de 50 ani sau peste care prezentau risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Funcție hepatică anormală/tulburare hepatică

Cele mai multe cazuri de funcție hepatică anormală/tulburare hepatică în studiile cu telmisartan ulterioare introducerii pe piață au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Sepsis

În cadrul studiului PRoFESS a fost observată o incidență sporită a sepsisului în cazul administrării telmisartan în comparație cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstițială

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Angioedem intestinal

Au fost raportate cazuri de angioedem intestinal după utilizarea blocanților receptorilor de angiotensină II (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată HCTZ prin hemodializă.

Simptomatologie

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșterea concentrației plasmatice a creatininei și insuficiență renală acută. Supradozajul cu HCTZ se asociază cu depleție a electroliților (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glicozide digitale sau unele medicamente antiaritmice.

Tratament

Telmisartan nu este eliminat prin hemofiltrare și nu este dializabil. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de durata de timp scursă din momentul ingestiei și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentrațiilor plasmatice ale electroliților și creatininei. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacientul trebuie așezat în poziție supină și trebuie să i se administreze soluții pentru substituția rapidă a plasmei și electroliților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) și diuretice, codul ATC: C09DA07

MicardisPlus este o asociere dintre un blocant al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte. MicardisPlus administrat o dată pe zi determină scăderi eficiente și regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

Mecanism de acțiune

Telmisartan este un blocant specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT₁), eficient după administrare pe cale orală. Telmisartan deplasează angiotensina II, cu afinitate foarte mare, de pe locul său de legare la nivelul subtipului de receptor AT₁, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁.

Telmisartan se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT₂ sau alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteron este scăzută de către telmisartan. Telmisartan nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartan nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikina. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil timp de până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a HCTZ determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul HCTZ, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80% după doze de 40 mg și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartan reduce atât presiunea sistolică, cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența pulsului. Eficacitatea telmisartan ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida și lisinopril).

Într-un studiu clinic controlat, în regim dublu-orb (n = 687 pacienți evaluați pentru eficacitate) în grupul care nu răspunde la asocierea 80 mg/12,5 mg, s-a demonstrat un efect crescut de scădere a tensiunii arteriale, produs de asocierea 80 mg/25 mg prin comparație cu grupul care a continuat tratamentul cu asocierea 80 mg/12,5 mg, și anume de 2,7/1,6 mm Hg (TAS/TAD) (diferența modificărilor medii ajustate față de valorile inițiale). Într-un studiu clinic de urmărire în care s-a utilizat asocierea 80 mg/25 mg, tensiunea arterială a fost și mai scăzută (rezultând o scădere totală de 11,5/9,9 mm Hg (TAS/TAD)).

Într-o analiză cumulată din două studii clinice similare, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 8 săptămâni comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă 160 mg/25 mg (n = 2 121 pacienți evaluați pentru eficacitate) a fost demonstrat un efect semnificativ mai mare de scădere a tensiunii arteriale de 2,2/1,2 mm Hg (TAS/TAD) (respectiv diferența modificărilor medii ajustate față de valorile inițiale) în favoarea asocierii telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg.

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound. Frecvența tusei neproductive a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenția cardiovasculară

Studiul ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparat efectele telmisartan, ramipril și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25 620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau mai în vârstă, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de evidențe de afectare a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8 502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartan are un efect similar ramipril, în ceea ce privește reducerea criteriului final de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului final de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de risc pentru telmisartan față de ramipril a fost de 1,01 (ÎI 97,5% 0,93-1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o marjă de 1,13). Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan, respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriul final de evaluare secundar prestabilit prin protocol au arătat că telmisartan are o eficacitate similară cu a ramipril, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (ÎI 97,5% 0,90-1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul final de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care a investigat efectul ramipril față de placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n = 2 954) sau cu placebo (n = 2 972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic privind incidența criteriului final de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) [15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de risc de 0,92 (ÎI 95% 0,81-1,05,

p = 0,22)]. S-a dovedit un beneficiu al telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar compus prespecificat, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (Î 95% 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de risc 1,03, Î 95% 0,85-1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și edemul angioneurotic au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, în comparație cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinația dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu această combinație. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu această combinație. De aceea, nu se recomandă administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la această grupă de pacienți.

În studiul clinic „Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”, PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai în vârstă care au suferit recent un accident vascular cerebral a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan, de 0,70% în comparație cu placebo (0,49%) [RR 1,43 (interval de încredere 95% 1,00-2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33%) în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16%) [RR 2,07 (interval de încredere 95% 1,14-3,76)]. Această creștere a incidenței sepsisului asociată cu administrarea de telmisartan fie poate constitui o descoperire întâmplătoare, fie poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final de evaluare global, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluarea nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ țintă. Pentru mai multe detalii, vezi mai sus secțiunea „Prevenția cardiovasculară”.

VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, însă s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială în comparație cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară și renală) a fost un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul din cauze cardiovasculare și accidentul vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu HCTZ pe termen lung reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/HCTZ asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constatat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95% 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95% 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR ajustat de 2,1 (Î 95% 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MicardisPlus la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de HCTZ și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe.

Absorbție

Telmisartan: după administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42%, respectiv 58%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartan, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore după administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartan a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartan nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: după administrarea orală de asociere în doză fixă, concentrațiile maxime de HCTZ se ating în aproximativ 1-3 ore după administrare. Pe baza excreției renale cumulative a HCTZ, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60%.

Distribuție

Telmisartan se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99,5%), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 litri, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 64% de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este de $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolizare

Telmisartan este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronid produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat ^{14}C , glucuronid reprezintă aproximativ 11% din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartan.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartan marcat ^{14}C , cea mai mare parte din doza administrată (> 97%) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartan după administrare orală este > 1 500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost > 20 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată ca substanță aproape nemodificată prin urină. Aproximativ 60% din doza orală se elimină într-un interval de 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei este de 10-15 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice ($C_{\max}$ și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor. După administrări repetate, telmisartan nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

Farmacocinetica la categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de pacienții mai tineri.

Sex

Concentrațiile plasmatice de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau ale frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatice mai mari ale HCTZ la femei decât la bărbați. Acest fapt nu este considerat ca având relevanță clinică.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală care efectuează dializă au fost observate concentrații plasmatice mai scăzute. Telmisartan se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice la subiecții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afectare renală. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării HCTZ este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al HCTZ a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii preclinice suplimentare cu medicamentul care conține asocierea în doză fixă 80 mg/25 mg. În studiile preclinice de siguranță anterioare, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și HCTZ, la șobolani și câini normotensivi, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nicio relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice efectuate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocați ai receptorilor angiotensinei II au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale azotului ureic și creatininei în sânge), creștere a activității reninei plasmatice,

hipertrofie/hiperplazie a celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice au putut fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de soluție salină pe cale orală și adăpostirea în grup a animalelor. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. Se consideră că aceste modificări sunt cauzate de activitatea farmacologică a telmisartan.

Nu au fost observate efecte ale telmisartan asupra fertilității masculine sau feminine.

Deși nu s-au observat dovezi clare privind efectele teratogene, în studiile la animale s-a observat un efect al telmisartan la valori ale dozelor toxice asupra dezvoltării postnatale a puilor, cum ar fi greutate corporală mai mică și deschidere întârziată a ochilor.

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene, nici activitate clastogenă relevantă; la șobolan și șoarece nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu HCTZ au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Pentru potențialul fetotoxic al asocierii telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă (K25)
Oxid galben de fier (E172)
Hidroxid de sodiu
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Sorbitol (E420).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu (PA/Al/PVC/Al sau PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister conține 7 sau 10 comprimate.

Mărimea ambalajului:

- blister cu 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau
- blistere perforate cu doze unitare cu 28×1 , 30×1 sau 90×1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

MicardisPlus trebuie păstrat în blisterul sigilat din cauza proprietății higroscopice a comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister cu puțin timp înainte de administrare. Ocazional, s-a observat că stratul exterior al blisterului se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Dacă acest fenomen se observă, nu este necesară nicio acțiune.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/213/017-023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR se va depune la fiecare trei ani.

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 × 1 comprimate
56 comprimate
84 comprimate
90 × 1 comprimate
98 comprimate
28 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

LUN
MAR
MIE
JOI
VIN
SAM
DUM

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister doze unitare, 7 sau 10 bucăți sau altul decât blisterul a 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 × 1 comprimate
56 comprimate
84 comprimate
90 × 1 comprimate
98 comprimate
28 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

LUN
MAR
MIE
JOI
VIN
SAM
DUM

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister doze unitare, 7 sau 10 bucăți sau altul decât blisterul a 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister de 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

LUN
MAR
MIE
JOI
VIN
SAM
DUM

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister doze unitare, 7 sau 10 bucăți sau altul decât blisterul a 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimate
telmisartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimate telmisartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este MicardisPlus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați MicardisPlus
3. Cum să luați MicardisPlus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MicardisPlus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MicardisPlus și pentru ce se utilizează

MicardisPlus este o asociere a două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă, într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Telmisartan aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocați ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță produsă de corpul dumneavoastră, care produce îngustarea vaselor sanguine, determinând astfel creșterea tensiunii dumneavoastră arteriale. Telmisartan blochează acest efect al angiotensinei II, vasele sanguine se relaxează și tensiunea dumneavoastră arterială se micșorează.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice, care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială crescută poate afecta vasele de sânge în unele organe, ceea ce ar putea conduce uneori la atac de cord, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. De obicei nu există simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariția afecțiunii. De aceea, este important să se măsoare în mod regulat tensiunea arterială pentru a verifica dacă se găsește în limitele normale.

MicardisPlus este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată dacă telmisartan este administrat singur.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați MicardisPlus

Nu luați MicardisPlus

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea MicardisPlus la începutul sarcinii – vezi secțiunea Sarcina).
- dacă suferiți de afecțiuni hepatice severe, cum este colestaza sau obstrucția biliară (dificultăți în eliminarea bilei din ficat și din vezica biliară) sau alte afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă aveți o boală renală severă sau anurie (mai puțin de 100 ml de urină pe zi).
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră care nu a reacționat bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua MicardisPlus.

Atenționări și precauții

Înainte să luați MicardisPlus, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau boli:

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate de eliminare a apei), diete sărace în sare, diaree, vărsături sau hemofiltrare.
- boli renale sau aveți un transplant renal.
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge la unul sau ambii rinichi).
- boli hepatice.
- probleme cardiace.
- diabet zaharat.
- gută.
- valori crescute ale concentrației de aldosteron (retenție de apă și de sare în corp împreună cu dezechilibre ale diferitelor minerale din sânge).
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar al corpului atacă organismul.
- substanța activă hidroclorotiazidă poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale unei creșteri a presiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de când luați MicardisPlus. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina afectarea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul unor anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați MicardisPlus.

Înainte să luați MicardisPlus, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electrolitilor (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la pct. „Nu luați MicardisPlus”.
- dacă luați digoxină.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea MicardisPlus, solicitați imediat asistență medicală.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce ați luat MicardisPlus. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea MicardisPlus din proprie inițiativă.

Trebuie să vă informați medicul dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea MicardisPlus nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în acest stadiu al sarcinii (vezi pct. „Sarcina”).

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în corpul dumneavoastră. Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și o anormalitate în ritmul bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă manifestați oricare dintre acestea, trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, bășicare) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă veți suferi o intervenție chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați MicardisPlus.

MicardisPlus poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de MicardisPlus la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

MicardisPlus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să modifice dozele acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, dacă sunt luate în același timp cu MicardisPlus:

- medicamente care conțin litium folosite pentru tratarea unor tipuri de depresie.
- medicamente asociate unei concentrații sanguine scăzute de potasiu (hipokaliemie), cum ar fi alte diuretice (comprimate de eliminare a apei, laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic), carbenoxolonă (folosit în tratamentul ulcerelor bucale), penicilină G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- o substanță de contrast pe bază de iod în contextul unei examinări prin imagistică.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu, inhibitori ai ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparina sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru controlarea ritmului inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mintale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparfloxacină, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformin).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.
- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare, cum este tubocurarina.
- suplimente cu calciu și/sau suplimente cu vitamina D.

- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.
- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de virusuri).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați MicardisPlus” și „Atenționări și precauții”).
- digoxin.

MicardisPlus poate spori efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest efect manifestat sub formă de amețeli atunci când vă ridicați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este necesară modificarea dozei celui alt medicament pe care îl luați împreună cu MicardisPlus.

Efectul MicardisPlus poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu aspirină sau ibuprofen).

MicardisPlus împreună cu alimente și alcool

Puteți lua MicardisPlus cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și/sau crește riscul de a ameți sau de a avea o senzație de leșin.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați MicardisPlus înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul MicardisPlus. MicardisPlus nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. MicardisPlus nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se simt amețite, leșină sau au senzația că totul se învârtete în jurul lor în cursul tratamentului cu MicardisPlus. Dacă resimțiți oricare dintre aceste efecte, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

MicardisPlus conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

MicardisPlus conține zahăr din lapte (lactoză)

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

MicardisPlus conține sorbitol

Acest medicament conține 169 mg sorbitol per fiecare comprimat.

3. Cum să luați MicardisPlus

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua MicardisPlus cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie ținute întregi cu puțină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luați MicardisPlus în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg telmisartan o dată pe zi.

Dacă luați mai mult MicardisPlus decât trebuie

Dacă în mod accidental luați prea multe comprimate, puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente cum sunt digitalicele sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau adresați-vă imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați MicardisPlus

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și continuați în modul obișnuit. Dacă într-o zi nu ați luat comprimatul, atunci luați doza obișnuită în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis* (deseori numit „otrăvirea sângelui”, este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem, inclusiv cu rezultat letal), vezicule și descuamarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sau foarte rare (necroliză epidermică toxică; pot afecta până la 1 din 10 000 persoane) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să meargă imediat la medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În urma tratamentului cu telmisartan exclusiv a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu MicardisPlus.

Reacții adverse posibile ale MicardisPlus:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, anxietate, leșin (sincopă), senzație de furnicături, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, scădere bruscă a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Inflamații ale căilor respiratorii care duc la plămâni (bronșită), iritații ale gâtului, inflamare a sinusurilor, concentrații crescute ale acidului uric, scăderea concentrațiilor de sodiu, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări ale somnului, tulburări vizuale, vedere încețoșată, dificultăți de respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău (vărsături), inflamație a stomacului (gastrită), funcție anormală a ficatului (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), înroșire a pielii (eritem), reacții alergice cum sunt mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților (durere de picior), crampe musculare, activare sau agravare a lupusului eritematos sistemic (o afecțiune în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul, care produce dureri articulare, erupții pe piele și febră), boală asemănătoare gripei, durere, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatin-fosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de MicardisPlus, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, infecție a vezicii urinare, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creștere a concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinire a ritmului bătăilor inimii (bradicardie), tuse, insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Scădere a numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creștere a numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), somnolență, simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), erupție pe piele produsă de medicament, erupție toxică pe piele, durere de tendon (simptome similare tendinitei), hemoglobină scăzută (o proteină din sânge).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)**

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Angioedem intestinal: după utilizarea unor medicamente similare s-a raportat o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

*Acest eveniment poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

**Cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar au fost raportate în timpul administrării de telmisartan. Cu toate acestea, nu se cunoaște dacă telmisartan a fost cauza.

Hidroclorotiazidă

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Concentrații crescute ale grăsimilor în sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Senzație de rău (greață), scădere a valorilor magneziului în sânge, scădere a apetitului alimentar.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Insuficiență renală acută.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinetire (mici semne purpurii-roșii pe piele sau la nivelul altor țesuturi, provocate de sângerare), creștere a valorilor calciului în sânge, creștere a valorilor zahărului în sânge, durere de cap, disconfort abdominal, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), exces de substanțe biliare în sânge (colestază), reacție de fotosensibilitate, concentrații necontrolate ale glucozei în sânge la pacienții cu diagnostic de diabet zaharat, prezența glucidelor în urină (glicozurie).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

Descompunere anormală a globulelor roșii (anemie hemolitică), incapacitate a măduvei osoase de a funcționa corect, scădere a numărului de globule albe (leucopenie, agranulocitoză), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate), creștere a pH-ului din cauza scăderii valorilor clorului în sânge (dezechilibru acido-bazic, alcaloză hipocloremică), detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie), inflamație a pancreasului, sindrom pseudolupic (o afecțiune care seamănă cu o boală numită lupus eritematos sistemic, în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul), inflamație a vaselor de sânge (vasculită necrozantă).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), deficit de globule sanguine (anemie aplastică), scădere a vederii și dureri oculare (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau de glaucom acut cu unghi închis), afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, afectare a rinichilor.

În cazuri izolate survin concentrații scăzute ale sodiului însoțite de simptome asociate creierului sau nervilor (senzație de rău, dezorientare progresivă, lipsă de interes sau de energie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MicardisPlus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Scoateți comprimatul dumneavoastră de MicardisPlus din blisterul sigilat numai înainte de a-l administra.

Ocazional, s-a observat că stratul exterior al ambalajului tip blister se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Nu trebuie să se întreprindă nimic dacă se întâmplă aceasta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MicardisPlus

- Substanțele active sunt telmisartan și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține 40 mg telmisartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, oxid roșu de fier (E172), hidroxid de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), sorbitol (E420).

Cum arată MicardisPlus și conținutul ambalajului

MicardisPlus comprimate 40 mg/12,5 mg sunt comprimate roșii și albe, de formă alungită, cu două straturi, inscripționate cu sigla companiei și codul „H4”.

MicardisPlus este disponibil în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56, 84 sau 98 comprimate sau în cutii cu blistere doze unitare conținând 28 × 1, 30 × 1 sau 90 × 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

și

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

și

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimate telmisartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este MicardisPlus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați MicardisPlus
3. Cum să luați MicardisPlus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MicardisPlus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MicardisPlus și pentru ce se utilizează

MicardisPlus este o asociere a două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă, într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Telmisartan aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocați ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță produsă de corpul dumneavoastră, care produce îngustarea vaselor sanguine, determinând astfel creșterea tensiunii dumneavoastră arteriale. Telmisartan blochează acest efect al angiotensinei II, vasele sanguine se relaxează și tensiunea dumneavoastră arterială se micșorează.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice, care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială crescută poate afecta vasele de sânge în unele organe, ceea ce ar putea conduce uneori la atac de cord, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. De obicei nu există simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariția afecțiunii. De aceea, este important să se măsoare în mod regulat tensiunea arterială pentru a verifica dacă se găsește în limitele normale.

MicardisPlus este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată dacă telmisartan este administrat singur.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați MicardisPlus

Nu luați MicardisPlus

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea MicardisPlus la începutul sarcinii – vezi secțiunea Sarcina).
- dacă suferiți de afecțiuni hepatice severe, cum este colestaza sau obstrucția biliară (dificultăți în eliminarea bilei din ficat și din vezica biliară) sau alte afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă aveți o boală renală severă sau anurie (mai puțin de 100 ml de urină pe zi).
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră care nu a reacționat bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua MicardisPlus.

Atenționări și precauții

Înainte să luați MicardisPlus, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau boli:

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate de eliminare a apei), diete sărace în sare, diaree, vărsături sau hemofiltrare.
- boli renale sau aveți un transplant renal.
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge la unul sau ambii rinichi).
- boli hepatice.
- probleme cardiace.
- diabet zaharat.
- gută.
- valori crescute ale concentrației de aldosteron (retenție de apă și de sare în corp împreună cu dezechilibre ale diferitelor minerale din sânge).
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar al corpului atacă organismul.
- substanța activă hidroclorotiazidă poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale unei creșteri a presiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de când luați MicardisPlus. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina afectarea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul unor anumite tipuri de cancer de piele și de buze (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați MicardisPlus.

Înainte să luați MicardisPlus, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electrolitilor (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la pct. „Nu luați MicardisPlus”.
- dacă luați digoxină.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea MicardisPlus, solicitați imediat asistență medicală.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce ați luat MicardisPlus. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea MicardisPlus din proprie inițiativă.

Trebuie să vă informați medicul dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea MicardisPlus nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în acest stadiu al sarcinii (vezi pct. „Sarcina”).

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în corpul dumneavoastră. Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și o anormalitate în ritmul bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă manifestați oricare dintre acestea, trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, bășicare) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă veți suferi o intervenție chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați MicardisPlus.

MicardisPlus poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de MicardisPlus la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

MicardisPlus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să modifice dozele acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, dacă sunt luate în același timp cu MicardisPlus:

- medicamente care conțin litium folosite pentru tratarea unor tipuri de depresie.
- medicamente asociate unei concentrații sanguine scăzute de potasiu (hipokaliemie), cum ar fi alte diuretice (comprimate de eliminare a apei), laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic), carbenoxolonă (folosit în tratamentul ulcerelor bucale), penicilină G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- o substanță de contrast pe bază de iod în contextul unei examinări prin imagistică.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu, inhibitori ai ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparina sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru controlarea ritmului inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mintale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparfloxacină, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformin).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.
- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare, cum este tubocurarina.
- suplimente cu calciu și/sau suplimente cu vitamina D.

- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.
- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de virusuri).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați MicardisPlus” și „Atenționări și precauții”).
- digoxin.

MicardisPlus poate spori efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest efect manifestat sub formă de amețeli atunci când vă ridicați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este necesară modificarea dozei celui alt medicament pe care îl luați împreună cu MicardisPlus.

Efectul MicardisPlus poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu aspirină sau ibuprofen).

MicardisPlus împreună cu alimente și alcool

Puteți lua MicardisPlus cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și/sau crește riscul de a ameți sau de a avea o senzație de leșin.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați MicardisPlus înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul MicardisPlus. MicardisPlus nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. MicardisPlus nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se simt amețite, leșină sau au senzația că totul se învârtete în jurul lor în cursul tratamentului cu MicardisPlus. Dacă resimțiți oricare dintre aceste efecte, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

MicardisPlus conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

MicardisPlus conține zahăr din lapte (lactoză)

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

MicardisPlus conține sorbitol

Acest medicament conține 338 mg sorbitol per fiecare comprimat. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

3. Cum să luați MicardisPlus

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua MicardisPlus cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu puțină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luați MicardisPlus în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg telmisartan o dată pe zi.

Dacă luați mai mult MicardisPlus decât trebuie

Dacă în mod accidental luați prea multe comprimate, puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente cum sunt digitalicele sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau adresați-vă imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați MicardisPlus

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și continuați în modul obișnuit. Dacă într-o zi nu ați luat comprimatul, atunci luați doza obișnuită în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis* (deseori numit „otrăvirea sângelui”, este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem, inclusiv cu rezultat letal), vezicule și descumarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sau foarte rare (necroliză epidermică toxică; pot afecta până la 1 din 10 000 persoane) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să meargă imediat la medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În

urma tratamentului cu telmisartan exclusiv a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu MicardisPlus.

Reacții adverse posibile ale MicardisPlus:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, anxietate, leșin (sincopă), senzație de furnicături, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătaii rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, scădere bruscă a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Inflamații ale căilor respiratorii care duc la plămâni (bronșită), iritații ale gâtului, inflamare a sinusurilor, concentrații crescute ale acidului uric, scăderea concentrațiilor de sodiu, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări ale somnului, tulburări vizuale, vedere încețoșată, dificultăți de respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău (vărsături), inflamație a stomacului (gastrită), funcție anormală a ficatului (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), înroșire a pielii (eritem), reacții alergice cum sunt mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților (durere de picior), crampe musculare, activare sau agravare a lupusului eritematos sistemic (o afecțiune în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul, care produce dureri articulare, erupții pe piele și febră), boală asemănătoare gripei, durere, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatin-fosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de MicardisPlus, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, infecție a vezicii urinare, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creștere a concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinire a ritmului bătailor inimii (bradicardie), tuse, insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Scădere a numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creștere a numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), somnolență, simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), erupție pe piele produsă de medicament, erupție toxică pe piele, durere de tendon (simptome similare tendinitei), hemoglobină scăzută (o proteină din sânge).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)**

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Angioedem intestinal: după utilizarea unor medicamente similare s-a raportat o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

*Acest eveniment poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

****Cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar au fost raportate în timpul administrării de telmisartan. Cu toate acestea, nu se cunoaște dacă telmisartan a fost cauza.**

Hidroclorotiazidă

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Concentrații crescute ale grăsimilor în sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Senzație de rău (greață), scădere a valorilor magneziului în sânge, scădere a apetitului alimentar.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Insuficiență renală acută.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire (mici semne purpurii-roșii pe piele sau la nivelul altor țesuturi, provocate de sângerare), creștere a valorilor calciului în sânge, creștere a valorilor zahărului în sânge, durere de cap, disconfort abdominal, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), exces de substanțe biliare în sânge (colestază), reacție de fotosensibilitate, concentrații necontrolate ale glucozei în sânge la pacienții cu diagnostic de diabet zaharat, prezența glucidelor în urină (glicozurie).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

Descompunere anormală a globulelor roșii (anemie hemolitică), incapacitate a măduvei osoase de a funcționa corect, scădere a numărului de globule albe (leucopenie, agranulocitoză), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate), creștere a pH-ului din cauza scăderii valorilor clorului în sânge (dezechilibru acido-bazic, alcaloză hipocloremică), detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie), inflamație a pancreasului, sindrom pseudolupic (o afecțiune care seamănă cu o boală numită lupus eritematos sistemic, în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul), inflamație a vaselor de sânge (vasculită necrozantă).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), deficit de globule sanguine (anemie aplastică), scădere a vederii și dureri oculare (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau de glaucom acut cu unghi închis), afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, afectare a rinichilor.

În cazuri izolate survin concentrații scăzute ale sodiului însoțite de simptome asociate creierului sau nervilor (senzație de rău, dezorientare progresivă, lipsă de interes sau de energie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MicardisPlus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Scoateți comprimatul dumneavoastră de MicardisPlus din blisterul sigilat numai înainte de a-l administra.

Ocazional, s-a observat că stratul exterior al ambalajului tip blister se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Nu trebuie să se întreprindă nimic dacă se întâmplă aceasta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MicardisPlus

- Substanțele active sunt telmisartan și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține 80 mg telmisartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, oxid roșu de fier (E172), hidroxid de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), sorbitol (E420).

Cum arată MicardisPlus și conținutul ambalajului

MicardisPlus comprimate 80 mg/12,5 mg sunt comprimate roșii și albe, de formă alungită, cu două straturi, inscripționate cu sigla companiei și codul „H8”.

MicardisPlus este disponibil în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56, 84 sau 98 comprimate sau în cutii cu blistere doze unitare conținând 28 × 1, 30 × 1 sau 90 × 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

și

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

și

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimate telmisartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este MicardisPlus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați MicardisPlus
3. Cum să luați MicardisPlus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MicardisPlus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MicardisPlus și pentru ce se utilizează

MicardisPlus este o asociere a două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă, într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Telmisartan aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocați ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță produsă de corpul dumneavoastră, care produce îngustarea vaselor sanguine, determinând astfel creșterea tensiunii dumneavoastră arteriale. Telmisartan blochează acest efect al angiotensinei II, vasele sanguine se relaxează și tensiunea dumneavoastră arterială se micșorează.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice, care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială crescută poate afecta vasele de sânge în unele organe, ceea ce ar putea conduce uneori la atac de cord, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. De obicei nu există simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariția afecțiunii. De aceea, este important să se măsoare în mod regulat tensiunea arterială pentru a verifica dacă se găsește în limitele normale.

MicardisPlus este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată de MicardisPlus 80/12,5 mg sau la pacienți care au fost anterior stabiliți cu telmisartan și hidroclorotiazidă administrate separat.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați MicardisPlus

Nu luați MicardisPlus

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea MicardisPlus la începutul sarcinii – vezi secțiunea Sarcina).
- dacă suferiți de afecțiuni hepatice severe, cum este colestaza sau obstrucția biliară (dificultăți în eliminarea bilei din ficat și din vezica biliară) sau alte afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă aveți o boală renală severă sau anurie (mai puțin de 100 ml de urină pe zi).
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră care nu a reacționat bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua MicardisPlus.

Atenționări și precauții

Înainte să luați MicardisPlus, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau boli:

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate de eliminare a apei), diete sărace în sare, diaree, vărsături sau hemofiltrare.
- boli renale sau aveți un transplant renal.
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge la unul sau ambii rinichi).
- boli hepatice.
- probleme cardiace.
- diabet zaharat.
- gută.
- valori crescute ale concentrației de aldosteron (retenție de apă și de sare în corp împreună cu dezechilibre ale diferitelor minerale din sânge).
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar al corpului atacă organismul.
- substanța activă hidroclorotiazidă poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale unei creșteri a presiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de când luați MicardisPlus. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina afectarea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul unor anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați MicardisPlus.

Înainte să luați MicardisPlus, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electrolitilor (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la pct. „Nu luați MicardisPlus”.
- dacă luați digoxină.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea MicardisPlus, solicitați imediat asistență medicală.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce ați luat MicardisPlus. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea MicardisPlus din proprie inițiativă.

Trebuie să vă informați medicul dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea MicardisPlus nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în acest stadiu al sarcinii (vezi pct. „Sarcina”).

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în corpul dumneavoastră. Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și o anormalitate în ritmul bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă manifestați oricare dintre acestea, trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, bășicare) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă veți suferi o intervenție chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați MicardisPlus.

MicardisPlus poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de MicardisPlus la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

MicardisPlus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să modifice dozele acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, dacă sunt luate în același timp cu MicardisPlus:

- medicamente care conțin litiu folosite pentru tratarea unor tipuri de depresie.
- medicamente asociate unei concentrații sanguine scăzute de potasiu (hipokaliemie), cum ar fi alte diuretice (comprimate de eliminare a apei), laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic), carbenoxolonă (folosit în tratamentul ulcerelor bucale), penicilină G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- o substanță de contrast pe bază de iod în contextul unei examinări prin imagistică.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu, inhibitori ai ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparina sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru controlarea ritmului inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mintale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparfloxacină, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformin).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.
- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare, cum este tubocurarina.
- suplimente cu calciu și/sau suplimente cu vitamina D.

- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.
- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de virusuri).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați MicardisPlus” și „Atenționări și precauții”).
- digoxin.

MicardisPlus poate spori efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest efect manifestat sub formă de amețeli atunci când vă ridicați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este necesară modificarea dozei celui alt medicament pe care îl luați împreună cu MicardisPlus.

Efectul MicardisPlus poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu aspirină sau ibuprofen).

MicardisPlus împreună cu alimente și alcool

Puteți lua MicardisPlus cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și/sau crește riscul de a ameți sau de a avea o senzație de leșin.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați MicardisPlus înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul MicardisPlus. MicardisPlus nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. MicardisPlus nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se simt amețite, leșină sau au senzația că totul se învârtete în jurul lor în cursul tratamentului cu MicardisPlus. Dacă resimțiți oricare dintre aceste efecte, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

MicardisPlus conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

MicardisPlus conține zahăr din lapte (lactoză)

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

MicardisPlus conține sorbitol

Acest medicament conține 338 mg sorbitol per fiecare comprimat. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

3. Cum să luați MicardisPlus

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua MicardisPlus cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu puțină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luați MicardisPlus în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg telmisartan o dată pe zi.

Dacă luați mai mult MicardisPlus decât trebuie

Dacă în mod accidental luați prea multe comprimate, puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente cum sunt digitalicele sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau adresați-vă imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați MicardisPlus

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și continuați în modul obișnuit. Dacă într-o zi nu ați luat comprimatul, atunci luați doza obișnuită în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis* (deseori numit „otrăvirea sângelui”, este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem, inclusiv cu rezultat letal), vezicule și descumarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sau foarte rare (necroliză epidermică toxică; pot afecta până la 1 din 10 000 persoane) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să meargă imediat la medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În

urma tratamentului cu telmisartan exclusiv a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu MicardisPlus.

Reacții adverse posibile ale MicardisPlus:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, anxietate, leșin (sincopă), senzație de furnicături, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, scădere bruscă a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Inflamații ale căilor respiratorii care duc la plămâni (bronșită), iritații ale gâtului, inflamare a sinusurilor, concentrații crescute ale acidului uric, scăderea concentrațiilor de sodiu, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări ale somnului, tulburări vizuale, vedere încețoșată, dificultăți de respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău (vărsături), inflamație a stomacului (gastrită), funcție anormală a ficatului (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), înroșire a pielii (eritem), reacții alergice cum sunt mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților (durere de picior), crampe musculare, activare sau agravare a lupusului eritematos sistemic (o afecțiune în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul, care produce dureri articulare, erupții pe piele și febră), boală asemănătoare gripei, durere, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatin-fosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de MicardisPlus, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, infecție a vezicii urinare, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creștere a concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinire a ritmului bătăilor inimii (bradicardie), tuse, insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Scădere a numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creștere a numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), somnolență, simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), erupție pe piele produsă de medicament, erupție toxică pe piele, durere de tendon (simptome similare tendinitei), hemoglobină scăzută (o proteină din sânge).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)**

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Angioedem intestinal: după utilizarea unor medicamente similare s-a raportat o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

*Acest eveniment poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

****Cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar au fost raportate în timpul administrării de telmisartan. Cu toate acestea, nu se cunoaște dacă telmisartan a fost cauza.**

Hidroclorotiazidă

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Concentrații crescute ale grăsimilor în sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Senzație de rău (greață), scădere a valorilor magneziului în sânge, scădere a apetitului alimentar.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Insuficiență renală acută.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinetire (mici semne purpurii-roșii pe piele sau la nivelul altor țesuturi, provocate de sângerare), creștere a valorilor calciului în sânge, creștere a valorilor zahărului în sânge, durere de cap, disconfort abdominal, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), exces de substanțe biliare în sânge (colestază), reacție de fotosensibilitate, concentrații necontrolate ale glucozei în sânge la pacienții cu diagnostic de diabet zaharat, prezența glucidelor în urină (glicozurie).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

Descompunere anormală a globulelor roșii (anemie hemolitică), incapacitate a măduvei osoase de a funcționa corect, scădere a numărului de globule albe (leucopenie, agranulocitoză), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate), creștere a pH-ului din cauza scăderii valorilor clorului în sânge (dezechilibru acido-bazic, alcaloză hipocloremică), detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie), inflamație a pancreasului, sindrom pseudolupic (o afecțiune care seamănă cu o boală numită lupus eritematos sistemic, în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul), inflamație a vaselor de sânge (vasculită necrozantă).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), deficit de globule sanguine (anemie aplastică), scădere a vederii și dureri oculare (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau de glaucom acut cu unghi închis), afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, afectare a rinichilor.

În cazuri izolate survin concentrații scăzute ale sodiului însoțite de simptome asociate creierului sau nervilor (senzație de rău, dezorientare progresivă, lipsă de interes sau de energie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MicardisPlus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Scoateți comprimatul dumneavoastră de MicardisPlus din blisterul sigilat numai înainte de a-l administra.

Ocazional, s-a observat că stratul exterior al ambalajului tip blister se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Nu trebuie să se întreprindă nimic dacă se întâmplă aceasta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MicardisPlus

- Substanțele active sunt telmisartan și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține 80 mg telmisartan și 25 mg hidroclorotiazidă.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, oxid galben de fier (E172), hidroxid de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), sorbitol (E420).

Cum arată MicardisPlus și conținutul ambalajului

MicardisPlus comprimate 80 mg/25 mg sunt comprimate galbene și albe, de formă alungită, cu două straturi, inscripționate cu sigla companiei și codul „H9”.

MicardisPlus este disponibil în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau în cutii cu blistere doze unitare conținând 28 × 1, 30 × 1 sau 90 × 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

și

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

și

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.