

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 112 mg laktoze monohidrata, kar je enako 107 mg brezvodne laktoze.

Ena tableta vsebuje 169 mg sorbitola (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 112 mg laktoze monohidrata, kar je enako 107 mg brezvodne laktoze.

Ena tableta vsebuje 338 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Rdeče in bele podolgovate, dvoslojne 5,2-mm tablete z vtisnjenim znakom podjetja in kodno številko 'H4'.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Rdeče in bele podolgovate, dvoslojne 6,2-mm tablete z vtisnjenim znakom podjetja in kodno številko 'H8'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo MicardisPlus, fiksna kombinacija (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida (HKTZ) in 80 mg telmisartana/12,5 mg HKTZ), je indicirano pri odraslih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom, naj jemljejo fiksno kombinacijo. Pred prehodom na zdravljenje s fiksno kombinacijo je priporočljivo, da najprej individualno prilagodimo odmerka posameznih sestavin kombinacije. Kadar bolnikovo klinično stanje dopušča, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

- Zdravilo MicardisPlus 40 mg/12,5 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Micardis 40 mg.
- Zdravilo MicardisPlus 80 mg/12,5 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Micardis 80 mg.

Starejši

Odmerka za starejše bolnike ni potrebno prilagajati.

Ledvična okvara

Izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je malo, vendar ne kažejo neželenih učinkov na ledvice, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporočamo periodične kontrolne preglede delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Zaradi hidroklorotiazida v zdravilu je fiksna kombinacija kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Telmisartan se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo.

Jetrna okvara

Zdravilo MicardisPlus je treba bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerjati previdno. Odmerek telmisartana ne sme biti večji od 40 mg 1-krat na dan. Fiksna kombinacija je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Tiazide moramo previdno dajati bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MicardisPlus pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Uporaba zdravila MicardisPlus ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Tablete zdravila MicardisPlus se jemljejo peroralno enkrat na dan in se pogoltnejo cele, s tekočino.

Zdravilo MicardisPlus se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo MicardisPlus je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične.

Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- preobčutljivost na druge sulfonamidne derivate (ker je HKTZ sulfonamidni derivat);
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- holestaza in obolenja z zaporo žolčevoda;
- huda jetrna okvara;
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min), anurija;
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.

Sočasna uporaba telmisartana/HKTZ in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z blokatorji receptorjev za angiotenzin II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje

z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Telmisartana/HKTZ ne smemo dajati bolnikom, ki imajo holestazo, obolenja z zaporo žolčevoda ali hudo zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča v žolč. Pri njih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana.

Telmisartan/HKTZ moramo previdno dajati tudi bolnikom z motnjami v delovanju jeter ali napredujočo jetrno boleznijo, ker lahko že manjše spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo. S telmisartanom/HKTZ pri bolnikih z jetrno okvaro ni izkušenj.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja delovanja ledvic.

Ledvična okvara in ledvični presadek

Telmisartana/HKTZ ne smemo dajati bolnikom s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Z uporabo telmisartana/HKTZ pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. S telmisartanom/HKTZ je malo izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, zato so priporočljivi periodični kontrolni pregledi serumskih ravni kalija, kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih z ledvično okvaro se lahko pojavi azotemija, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Telmisartan se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja, zlasti zmanjšan volumen in/ali zmanjšano količino natrija, je treba uravnati pred zdravljenjem z zdravilom MicardisPlus.

Pri uporabi HKTZ so bili opaženi osamljeni primeri hiponatriemije, ki so jo spremljali nevrološki simptomi (navzea, progresivna dezorientiranost, apatija).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, povezujejo z akutno hipotenzijo, hiperazotemijo, oligurijo ali redko tudi z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenje s telmisartanom/HKTZ ni priporočljivo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju zdravila MicardisPlus bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Učinki na presnovo in endokrini sistem

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo, medtem ko se lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, pojavi hipoglikemija. Pri teh bolnikih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razvijejo klinični znaki latentnega diabetesa mellitusa.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo povečanje ravni holesterola in trigliceridov, vendar za odmerek po 12,5 mg, ki ga vsebuje zdravilo, poročajo le o minimalnih ali nikakršnih tovrstnih učinkih. Pri nekaterih bolnikih lahko jemanje tiazidov povzroči hiperurikemijo ali napad protina.

Motnje elektrolitskega ravnovesja

Enako kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, so potrebni periodični kontrolni pregledi ravni elektrolitov v serumu.

Tiazidi, tudi hidroklorotiazid, lahko povzročijo motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov (tudi hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki, ki kažejo na motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov, so suha usta, žeja, astenija, brezvoljnost, dremavica, nemir, mišična bolečina ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. slabost ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

- Hipokaliemija

Sočasno jemanje telmisartana in tiazidnih diuretikov zmanjšuje možnost razvoja hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Možnost, da se bo hipokaliemija pojavila, je večja pri bolnikih z jetrno cirozo, s povečano diurezo ali pri bolnikih, ki peroralno ne dobivajo ustreznih odmerkov elektrolitov, in pri sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH – adrenocorticotropic hormone) (glejte poglavje 4.5).

- Hiperkaliemija

Zaradi antagonističnega delovanja telmisartana v zdravilu na receptorje za angiotenzin II (AT₁) je možna tudi hiperkaliemija. Za telmisartan/HKTZ ne poročajo o klinično pomembni hiperkaliemiji. Dejavniki tveganja za njen razvoj so zmanjšano delovanje ledvic ali srčno popuščanje ali obe obolenji in diabetes mellitus. Če se bolniki zdravijo s telmisartanom/HKTZ, moramo biti previdni pri sočasnem dajanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih pripravkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

- Hipokloremična alkaloz

Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

- Hiperkalcemija

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in občasno blago povečajo njegovo raven v serumu, kadar ni znanih motenj njegove presnove. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred preiskavo delovanja obščitnice je treba tiazide ukiniti.

- Hipomagneziemija

Pokazalo se je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, kar lahko povzroči hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kaže, da telmisartan, tako kot drugi blokatorji receptorjev za angiotenzin II, manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črni rasi v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Ishemična bolezen srca

Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Splošno

Preobčutljivostne reakcije na HKTZ se lahko pojavijo pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme in pri bolnikih brez te anamneze. Preobčutljivostne reakcije so verjetnejše pri bolnikih, ki imajo omenjena obolenja v anamnezi.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s HKTZ, poročajo o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

Za tiazidne diuretike so poročali o primerih fotosenzibilnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzibilna reakcija, ga je priporočljivo prekiniti. Če je treba diuretik ponovno uvesti, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi ultravijoličnimi žarki.

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid hidroklorotiazid lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja.

Simptoma sta akutno poslabšanje ostrine vida ali očesna bolečina, ki se značilno pojavita v nekaj urah do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe hidroklorotiazida. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku HKTZ obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma) (glejte poglavje 4.8). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihalo

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo MicardisPlus ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Laktoza

Ena tableta vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sorbitol

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete

Zdravilo MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablete vsebuje 169 mg sorbitola v eni tableti.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete

Zdravilo MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablete vsebuje 338 mg sorbitola v eni tableti. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti tega zdravila.

Natrij

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Litij

Za sočasno jemanje litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) poročajo o reverzibilnem povečanju serumskih koncentracij litija in njegove toksičnosti. O redkih tovrstnih primerih poročajo tudi za blokatorje receptorjev za angiotenzin II (vključno s telmisartanom/HKTZ). Sočasnega dajanja litija in telmisartana/HKTZ ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če je kombinirano zdravljenje nujno potrebno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske ravni litija.

Zdravila, ki povzročajo izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, natrijev benzilpenicilin, salicilna kislina in derivati)

Če moramo našeta zdravila predpisati hkrati s kombinacijo HKTZ in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Ta zdravila lahko povečajo učinek HKTZ na serumski kalij (glejte poglavje 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva

V primeru dehidracije, ki jo povzročijo diuretiki, obstaja povečano tveganje za akutno funkcionalno odpoved ledvic, zlasti pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega sredstva je potrebna rehidracija.

Zdravila, ki lahko povečajo raven kalija ali povzročijo hiperkaliemijo (npr. zaviralci ACE; diuretiki, ki varčujejo s kalijem; kalijevi pripravki; nadomestki soli, ki vsebujejo kalij; ciklosporin ali druga zdravila, kot je natrijev heparinat)

Če moramo našeta zdravila predpisati hkrati s kombinacijo HKTZ in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Izkušnje z drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje renin-angiotenzinskega sistema, kažejo, da lahko sočasno dajanje teh zdravil poveča raven kalija v serumu, in jih zato ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija

Priporočamo periodično spremljanje ravni kalija v serumu in EKG, kadar dajemo telmisartan/HKTZ hkrati z zdravili, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija (npr. z glikozidi digitalisa ali antiaritmiki). Enako velja za jemanje z naslednjimi zdravili, ki lahko povzročijo torsades de pointes (med njimi tudi z nekaterimi antiaritmiki), ker je hipokaliemija predisponirajoči dejavnik za pojav torsades de pointes:

- antiaritmiki skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluorperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- drugo (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Glikozidi digitalisa

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki jo povzročajo tiazidi, poveča možnost nastanka aritmije, inducirane z digitalisom (glejte poglavje 4.4).

Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Drugi antihipertenzivi

Telmisartan lahko poveča hipotenzivni učinek drugih antihipertenzivov.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), v primerjavi z uporabo enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Antidiabetiki (peroralni antidiabetiki in insulin)

Včasih je treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Metformin

Moramo ga dajati previdno zaradi nevarnosti laktatne acidoze, ki jo povzroči funkcionalna motnja delovanja ledvic, povezana s HKTZ.

Holestiramin in holestipolove smole

V prisotnosti anionskih izmenjalnih smol je motena absorpcija HKTZ.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo diuretične, natriuretične in antihipertenzivne učinke tiazidnih diuretikov ter antihipertenzivne učinke blokatorjev receptorjev za angiotenzin II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje blokatorjev receptorjev za angiotenzin II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo previdno dajati zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju delovanja ledvic.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Simpatikomimetiki (npr. noradrenalin)

Njihov učinek se lahko zmanjša.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti s perifernim delovanjem (npr. tubokurarin)

HKTZ lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Zdravila za zdravljenje protina (npr. probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Včasih je treba prilagoditi odmere urikozurikov, ker lahko HKTZ poveča raven sečne kisline v serumu. Včasih je treba povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasno dajanje tiazida lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko zaradi manjšega izločanja povečajo raven kalcija v serumu. Če so kalcijevi nadomestki ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem, (npr. zdravljenje z vitaminom D) nujno potrebni, je treba spremljati serumsko raven kalcija in njegov odmerek ustrezno prilagoditi.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Tiazidi lahko povečajo hiperglikemični učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo motiliteto prebavil in upočasnijo praznjenje želodca.

Amantadin

Tiazidi lahko povečajo nevarnost neželenih učinkov amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvica in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin. Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba blokatorjev receptorjev za angiotenzin II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev za angiotenzin II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana/HKTZ pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev za angiotenzin II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev za angiotenzin II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev za angiotenzin II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušnje z jemanjem HKTZ med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih ne zadostujejo. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja HKTZ lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi možnosti zmanjšanja plazemskega volumna in pojava placentne hipoperfuzije, če ni ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana/HKTZ med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostni profili so bolj raziskani.

Majhna količina hidroklorotiazida se izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporabe telmisartana/HKTZ med dojenjem ne priporočajo. Če doječe matere telmisartan/HKTZ uporabljajo med dojenjem, morajo biti njegovi odmerki karseda majhni.

Plodnost

Študij o plodnosti pri ljudeh, zdravljenih s fiksno kombinacijo ali s posameznimi sestavinami, niso izvedli.

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov telmisartana in HKTZ na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo MicardisPlus lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Antihipertenzivno zdravljenje, na primer s telmisartanom/HKTZ, lahko včasih povzroči omotico, sinkopo ali vrtoglavico.

Če se ti neželeni dogodki pojavijo pri bolnikih, se morajo izogibati potencialno nevarnim opravilom, kot je vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostnejši neželeni učinek je bila omotica. Redko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) se lahko pojavi resen angioedem.

Poročila iz randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanj kažejo, da je celokupna pogostnost neželenih učinkov telmisartana/HKTZ primerljiva s pogostnostjo neželenih učinkov samega telmisartana. V kliničnih preskušanjih je sodelovalo 1471 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupini, od katerih je ena prejela telmisartan in HKTZ (835), druga pa samo telmisartan (636). Vpliva velikosti odmerka na neželene učinke niso ugotavljali. Med neželenimi učinki in spolom, starostjo ali raso bolnikov ni bilo korelacije.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih in so se pojavljali pogosteje ($p \leq 0,05$) pri telmisartanu in HKTZ kot pri placebo, so naštet po organskih sistemih. Čeprav jih v kliničnih preskušanjih niso zasledili, se med zdravljenjem s telmisartanom/HKTZ lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da spremljajo zdravljenje s posameznima sestavinama zdravila. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali za eno od posameznih sestavin, so lahko potencialni neželeni učinki zdravila MicardisPlus, tudi če jih v kliničnih preskušanjih s tem zdravilom niso opazili.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Preglednica 1: Tabelarni seznam neželenih učinkov (MedDRA) iz študij, nadzorovanih s placebom, in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistemi v skladu s podatkovno bazo MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		MicardisPlus	telmisartan ^a	hidroklorotiazid
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa, tudi z usodnim izidom		redki ²	
	bronhitis	redki		
	faringitis	redki		
	sinuzitis	redki		
	okužba zgornjih dihal		občasni	
	okužba sečil		občasni	
	cistitis		občasni	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)			neznana pogostnost ²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija		občasni	
	eozinofilija		redki	
	trombocitopenija		redki	redki
	trombocitopenična purpura			redki
	aplastična anemija			neznana pogostnost
	hemolitična anemija			zelo redki
	odpoved kostnega mozga			zelo redki
	levkopenija			zelo redki
	agranulocitoza			zelo redki
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija		redki	
	preobčutljivost		redki	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	občasni		zelo pogosti
	hiperurikemija	redki		pogosti
	hiponatriemija	redki	redki	pogosti
	hiperkaliemija		občasni	
	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)		redki	
	hipomagneziemija			pogosti
	hiperkalcemija			redki
	hipokloremična alkaloz			zelo redki
	zmanjš			pogosti
	hiperlipidemija			zelo pogosti
	hiperglikemija			redki
	neurejenost sladkorne bolezni			redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni	redki	
	depresija	redki	občasni	redki

	nespečnost	redki	občasni	
	motnje spanja	redki		redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti		redki
	sinkopa	občasni	občasni	
	parestezija	občasni		redki
	somnolenca		redki	
	glavobol			redki
Očesne bolezni	okvara vida	redki	redki	redki
	meglen vid	redki		
	akutni glavkom zaprtega zakotja			neznana pogostnost
	odstop žilnice			neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				
	vertoglavica	občasni	občasni	
Srčne bolezni	tahikardija	občasni	redki	
	aritmije	občasni		redki
	bradikardija		občasni	
Žilne bolezni	hipotenzija	občasni	občasni	
	ortostatska hipotenzija	občasni	občasni	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis			zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni	občasni	
	dihalna stiska	redki		zelo redki
	pnevmonitis	redki		zelo redki
	pljučni edem	redki		zelo redki
	kašelj		občasni	
	intersticijska bolezen pljuč		zelo redki ^{1,2}	
	akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (glejte poglavje 4.4)			zelo redki
Bolezni prebavil	driska	občasni	občasni	pogosti
	suha usta	občasni	redki	
	napenjanje	občasni	občasni	
	abdominalna bolečina	redki	občasni	
	zaprte	redki		redki
	dispepsija	redki	občasni	
	bruhanje	redki	občasni	pogosti
	gastritis	redki		
	nelagodje v trebuhu		redki	redki
	navzea			pogosti
	pankreatitis			zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	motnje v delovanju jeter/jetna bolezen	redki ²	redki ²	
	zlatenica			redki
	holestaza			redki
Bolezni kože in podkožja	angioedem (lahko povzroči tudi smrt)	redki	redki	
	eritem	redki	redki	
	pruritus	redki	občasni	

	izpuščaj	redki	občasni	pogosti
	hiperhidroza	redki	občasni	
	urtikarija	redki	redki	pogosti
	ekcem		redki	
	medikamentni izpuščaj		redki	
	toksični kožni izpuščaj		redki	
	lupusu podoben sindrom			zelo redki
	fotosenzibilna reakcija			redki
	toksična epidermalna nekroliza			zelo redki
	multiformni eritem			neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	občasni	občasni	
	mišični spazem (krči v nogah)	občasni	občasni	neznana pogostnost
	mialgija	občasni	občasni	
	artralgija	redki	redki	
	bolečine v okončini (bolečine v nogi)	redki	redki	
	bolečina v kitah (simptomi, podobni kot pri tendonitisu)		redki	
	sistemiški eritematozni lupus	redki ¹		zelo redki
Bolezni sečil	ledvična okvara		občasni	neznana pogostnost
	akutna ledvična odpoved		občasni	občasni
	glukozurija			redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	
	gripi podobna bolezen	redki	redki	
	bolečina	redki		
	astenija (šibkost)		občasni	neznana pogostnost
	pireksija			neznana pogostnost
Preiskave	zvišana raven sečne kisline v krvi	občasni	redki	
	zvišana raven kreatinina v krvi	redki	občasni	
	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi	redki	redki	
	zvišana raven jetrnih encimov	redki	redki	
	znižan hemoglobin		redki	

¹ Na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila.

² Za podrobnejši opis glejte spodnja podpoglavja.

^a Pojavnost neželenih učinkov je bila enako pogosta pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri tistih, ki so prejeli telmisartan. Skupna pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali za telmisartan (41,4 %), je

bila večinoma primerljiva s podatki za placebo (43,9 %) v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom. Zgoraj naštetí neželeni učinki so zbrani iz vseh kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se s telmisartanom zdravili zaradi hipertenzije, ali pri bolnikih, starih 50 let ali več, z velikim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenormalno delovanje jeter ali jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega delovanja jeter ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v preskušanju PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vendar pa vzročna povezanost ni bila dokazana.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Intestinalni angioedem

Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju telmisartana pri ljudeh je malo podatkov. Koliko HKTZ se odstrani s hemodializo, ni dokazano.

Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so tudi o bradikardiji, omotici, bruhanju, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni odpovedi ledvic. Prevelik odmerek HKTZ povzroči izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija) in hipovolemijo zaradi prevelike diureze. Najpogostejša znaka in simptoma prevelikega odmerka sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali izrazitejšo aritmijo pri sočasnem jemanju glikozidov digitalisa ali nekaterih antiaritmikov.

Zdravljenje

Telmisartan se ne odstrani s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo. Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi zdravljenja se določijo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07

Zdravilo MicardisPlus je kombinacija blokatorja receptorjev za angiotenzin II telmisartana in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija obeh sestavin ima aditiven antihipertenzivni učinek, zato učinkoviteje znižuje krvni tlak kot posamični sestavini. Zdravilo MicardisPlus v enem odmerku na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak v celotnem razponu odmerjanja.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno učinkovit blokator receptorjev za angiotenzin II, podtipa 1 (AT₁), s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezavnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ telmisartan nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega raven telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri zdravih prostovoljcih odmerki telmisartana po 80 mg skoraj povsem zavre zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov še ni povsem jasn. Tiazidi vplivajo na mehanizme ponovne absorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih in tako neposredno in v približno enakih količinah povečujejo izločanje natrija in klorida. Diuretični učinek HKTZ zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in izločanje aldosterona, zaradi česar se poveča izguba kalija s sečem in bikarbonata ter zmanjša količina kalija v serumu. Sočasno dajanje telmisartana domnevno deluje zaradi blokade renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, reverzibilno na izgubo kalija, do katere prihaja pri teh diuretikih. HKTZ sproži diurezo v 2 urah, doseže največji učinek približno po 4 urah, njegovo delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja. Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka so potrdile meritve pri največjem učinku in tik pred naslednjim odmerkom (v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bil količnik med učinkoma po odmerkih 40 mg in 80 mg vedno nad 80 %).

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno zviša na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V preskušanju ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčnožilne izide pri 25 620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, prehodni ishemični napad (TIA), periferno žilno bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 z dokazano okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo), torej pri populaciji s povečanim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Bolnike so naključno razvrstili v tri skupine, ki so prejemale telmisartan po 80 mg (n = 8542), ramipril po 10 mg (n = 8576) ali kombinacijo telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8502). Srednje opazovalno obdobje je bilo 4,5 leta.

Telmisartan je podobno učinkovito kot ramipril zmanjšal primarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Podobno pojavnost primarnega opazovanega dogodka so ugotovili v obeh skupinah: s telmisartanom (16,7 %) in z ramiprilom (16,5 %). Pri zdravljenju s telmisartanom je bilo razmerje ogroženosti v primerjavi z ramiprilom 1,01 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,93 do 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 pri mejni vrednosti 1,13). Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s telmisartanom 11,6 %, z ramiprilom pa 11,8 %.

Telmisartan je učinkoval podobno kot ramipril na vnaprej opredeljeni sekundarni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,99 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,90 do 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], in je bil primarni opazovani dogodek v referenčni raziskavi HOPE (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study), v kateri so ramipril primerjali s placebom.

V raziskavi TRANSCEND so bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE, na podlagi vključitvenih meril, ki so bila podobna kot v raziskavi ONTARGET, naključno razvrstili v dve skupini: s telmisartanom po 80 mg (n = 2954) ali placebom (n = 2972), ki so ju jemali dodatno ob standardni zdravstveni oskrbi. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pri pojavnosti primarnega, sestavljenega opazovanega dogodka (kot so srčnožilna smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) med skupinama ni bilo statistično značilne razlike [15,7 % v skupini s telmisartanom in 17,0 % v skupini s placebom ob razmerju ogroženosti 0,92 (95-odstotni interval zaupanja 0,81 do 1,05, p = 0,22)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom na podlagi njegovega učinka na vnaprej opredeljen sekundarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 do 1,00, p = 0,048)]. Za srčnožilno umrljivost koristnost tega zdravljenja ni bila dokazana (razmerje ogroženosti 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 do 1,24).

Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan, so manj pogosto poročali o kašlju in angioedemu kot pri zdravljenih z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija med zdravljenjem s telmisartanom pogostejša.

Kombiniranje telmisartana in ramiprila ni pokazalo dodatne prednosti v primerjavi z jemanjem samo ramiprila ali samo telmisartana. Umrljivost bodisi zaradi srčnožilnih ali vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s kombinacijo numerično večja. Poleg tega je bila v skupini, ki je jemala kombinacijo zdravil, značilno večja pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Iz tega sledi, da pri opisani populaciji uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila ni priporočena.

V preskušanju PROfESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in starejših, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri zdravljenih s placebom [RR 1,43 (95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 2,06)]. Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan

(0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse [RR 2,07 (95-odstotni interval zaupanja 1,14 do 3,76)]. Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev za angiotenzin II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare tarčnih organov. Za podrobnejše informacije glejte zgoraj pod naslovom »Preprečevanje srčnožilnih bolezni«.

Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev za angiotenzin II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s HKTZ zmanjša tveganje obolenosti in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni.

Učinki fiksne kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida na umrljivost in obolevnost zaradi srčnožilnih bolezni še niso raziskani.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71 533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1 430 833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172 462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno $\geq 50\,000$ mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni interval zaupanja: 1,23-1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni interval zaupanja: 3,68-4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63 067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni interval zaupanja: 1,7-2,6), zvišal na 3,9 (3,0-4,9) pri velikih odmerkih ($\sim 25\,000$ mg) in celo na 7,7 (5,7-10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ($\sim 100\,000$ mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MicardisPlus za vse podskupine pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kaže, da sočasno dajanje HKTZ in telmisartana pri zdravih osebah ne spremeni farmakokinetike ene ali druge učinkovine.

Absorpcija

Telmisartan: Telmisartan doseže po peroralnem dajanju največjo koncentracijo v 0,5 do 1,5 ure. Njegova absolutna biološka uporabnost je bila po dajanju odmerkov po 40 mg in 160 mg 42- oz. 58-odstotna. Hrana nekoliko zmanjša njegovo biološko uporabnost. Pri tem se območje pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) zmanjša za približno 6 % pri tabletah po 40 mg in za približno 19 % pri odmerkih po 160 mg. Tri ure po dajanju so koncentracije v plazmi pri jemanju na tešče in s hrano podobne. Nekoliko zmanjšano območje pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid: Po peroralnem dajanju fiksne kombinacije doseže HKTZ največjo koncentracijo v plazmi približno v 1,0 do 3,0 urah. Glede na skupno količino HKTZ, ki se izloči skozi ledvice, je njegova absolutna biološka uporabnost približno 60-odstotna.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni volumen porazdelitve je približno 500 l, kar kaže na dodatno tkivno vezavo.

V plazmi se 64 % hidroklorotiazida veže na beljakovine. Njegov navidezni volumen porazdelitve je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se presnavlja s konjugacijo v farmakološko neaktivni acilglukuronid. Glukuronid matične spojine je edini znani presnovek pri človeku. Po enkratnem odmerku s ^{14}C označenega telmisartana odpade na glukuronid približno 11 % radioaktivnosti, izmerjene v plazmi. Izoencimi citokroma P450 pri presnavljanju telmisartana ne sodelujejo.

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja.

Izločanje

Telmisartan: Po intravenskem ali peroralnem dajanju s ^{14}C označenega telmisartana se je večina odmerka (> 97 %) izločila z blatom po biliarni poti. V seču so izmerili le neznatno količino. Skupni očistek telmisartana iz plazme je po peroralnem dajanju > 1500 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je bila > 20 ur.

Hidroklorotiazid se skoraj v celoti izloči v obliki nespremenjene učinkovine s sečem. Približno 60 % peroralnega odmerka se izloči v 48 urah. Ledvični očistek je približno 250 do 300 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je 10 do 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno apliciranega telmisartana ni linearna v razponu odmerkov od 20 do 160 mg, koncentracije v plazmi se pri rastočem odmerjanju večajo neproporcionalno ($C_{\max}$ in AUC). Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid kaže linearno farmakokinetiko.

Farmakokinetika pri specifičnih populacijah

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med starejšimi in mlajšimi bolniki ne razlikuje.

Spol

Koncentracije telmisartana v plazmi so pri ženskah večinoma 2- do 3-krat večje kot pri moških. Vendar v kliničnih preskušanjih pri ženskah niso zasledili pomembno večjega odziva krvnega tlaka niti večje pogostnosti ortostatske hipotenzije. Odmerka ni treba prilagoditi. Tudi plazemske koncentracije HKTZ se pri ženskah nagibajo k nekoliko večjim vrednostim. Ta pojav ne velja za klinično pomembnega.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, ki se zdravijo z dializo, so opazili nižje plazemske koncentracije. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično insuficienco obsežno veže na plazemske beljakovine in ga ni mogoče odstraniti z dializo. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se HKTZ počasneje izloča. V preskušanju, ki so ga izvedli pri bolnikih s srednjo vrednostjo očistka kreatinina 90 ml/min, je bila razpolovna doba izločanja HKTZ podaljšana. Pri bolnikih brez ledvične funkcije je razpolovna doba izločanja približno 34 ur.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100-odstotno povečanje absolutne biološke uporabnosti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije o varnosti, v katerih so telmisartan in HKTZ sočasno dajali normotenzivnim podganam in psom, odmerki, ki so ustrezali tistim v kliničnem terapevtskem razponu, niso imeli učinkov, ki bi se razlikovali od onih, ki so znani za posamezni učinkovini. Kaže, da toksikološki izvidi v študijah na živalih za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Toksikološki izvidi, ki so znani tudi iz predkliničnih študij o zaviralcih angiotenzinske konvertaze in blokatorjih receptorjev za angiotenzin II, so bili: zmanjšanje parametrov rdečih krvničk (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita); spremembe ledvične hemodinamike (povečana vsebnost dušika v sečnini v krvi in kreatinina); povečana aktivnost renina v plazmi; hipertrofija oz. hiperplazija jukstaglomerulnih celic in poškodba želodčne sluznice. Poškodbe v želodcu so lahko preprečili ali ublažili s peroralnim dajanjem solne raztopine in s skupinsko nastanitvijo živali. Pri psih so zasledili razširitev ledvičnih tubulov in atrofijo. Menijo, da so naštetji pojavi posledica farmakološkega delovanja telmisartana.

Vpliva telmisartana na plodnost pri moških ali ženskah niso opazili.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Telmisartan v študijah *in vitro* pri podganah in miših ni imel mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja. Študije o HKTZ so v nekaterih eksperimentalnih modelih nesporno potrdile genotoksični ali kancerogeni učinek.

Podatki o možnih fetotoksičnih učinkih kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida so v poglavju 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon (K25)
rdeči železov oksid (E172)
natrijev hidroksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija (PA/Al/PVC/Al ali PA/PA/Al/PVC/Al). En pretisni omot vsebuje 7 ali 10 tablet.

Velikost pakiranja:

- pretisni omot po 14, 28, 56, 84 ali 98 tablet ali
- perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek po 28×1 , 30×1 ali 90×1 tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo MicardisPlus je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo.

Občasno so zasledili, da se zunanji sloj pretisnega omota loči od notranjega sloja med pretisnimi žepki. Ukrepanje ni potrebno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 99 mg laktoze monohidrata, kar je enako 94 mg brezvodne laktoze.

Ena tableta vsebuje 338 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumene in bele podolgovate 6,2-mm tablete z vtisnjenim znakom podjetja in kodno številko 'H9'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo MicardisPlus, fiksna kombinacija (80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida (HKTZ)), je indicirano pri odraslih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana in 12,5 mg HKTZ) ali pri odraslih, ki jemljejo telmisartan in HKTZ posebej in imajo ustaljen krvni tlak.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom, naj jemljejo fiksno kombinacijo. Pred prehodom na zdravljenje s fiksno kombinacijo je priporočljivo, da najprej individualno prilagodimo odmerka posameznih sestavin kombinacije. Kadar bolnikovo klinično stanje dopušča, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

- Zdravilo MicardisPlus 80 mg/25 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, ali bolnikom, ki jemljejo telmisartan in HKTZ posebej in imajo ustaljen krvni tlak.

Zdravilo MicardisPlus je na voljo tudi v jakosti 40 mg/12,5 mg in 80 mg/12,5 mg.

Starejši

Odmerka za starejše bolnike ni potrebno prilagajati.

Ledvična okvara

Izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je malo, vendar ne kažejo neželenih učinkov na ledvice, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporočamo periodične kontrolne preglede delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Zaradi hidroklorotiazida v zdravilu je fiksna kombinacija kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Telmisartan se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo.

Jetrna okvara

Zdravilo MicardisPlus je treba bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerjati previdno. Odmerek telmisartana ne sme biti večji od 40 mg 1-krat na dan. Fiksna kombinacija je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Tiazide moramo previdno dajati bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MicardisPlus pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila MicardisPlus ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Tablete zdravila MicardisPlus se jemljejo peroralno enkrat na dan in se pogoltnejo cele, s tekočino. Zdravilo MicardisPlus se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo MicardisPlus je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične. Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- preobčutljivost na druge sulfonamidne derivate (ker je HKTZ sulfonamidni derivat);
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- olestaza in obolenja z zaporo žolčevoda;
- huda jetrna okvara;
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min), anurija;
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.

Sočasna uporaba telmisartana/HKTZ in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z blokatorji receptorjev za angiotenzin II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Telmisartana/HKTZ ne smemo dajati bolnikom, ki imajoolestazo, obolenja z zaporo žolčevoda ali hudo zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča v žolč. Pri njih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana.

Telmisartan/HKTZ moramo previdno dajati tudi bolnikom z motnjami v delovanju jeter ali napredujočo jetrno boleznijo, ker lahko že manjše spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo. S telmisartanom/HKTZ pri bolnikih z jetrno okvaro ni izkušenj.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja delovanja ledvic.

Ledvična okvara in ledvični presadek

Telmisartana/HKTZ ne smemo dajati bolnikom s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Z uporabo telmisartana/HKTZ pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. S telmisartanom/HKTZ je malo izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, zato so priporočljivi periodični kontrolni pregledi serumskih ravni kalija, kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih z ledvično okvaro se lahko pojavi azotemija, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Telmisartan se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja, zlasti zmanjšan volumen in/ali zmanjšano količino natrija, je treba uravnati pred zdravljenjem z zdravilom MicardisPlus.

Pri uporabi HKTZ so bili opaženi osamljeni primeri hiponatremije, ki so jo spremljali nevrološki simptomi (navzea, progresivna dezorientiranost, apatija).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, povezujejo z akutno hipotenzijo, hiperazotemijo, oligurijo ali redko tudi z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenje s telmisartanom/HKTZ ni priporočljivo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju zdravila MicardisPlus bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Učinki na presnovo in endokrini sistem

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo, medtem ko se lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, pojavi hipoglikemija. Pri teh bolnikih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razvijejo klinični znaki latentnega diabetesa mellitusa.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo povečanje ravni holesterola in trigliceridov, vendar za odmere po 12,5 mg, ki ga vsebuje zdravilo, poročajo le o minimalnih ali nikakršnih tovrstnih učinkih. Pri nekaterih bolnikih lahko jemanje tiazidov povzroči hiperurikemijo ali napad protina.

Motnje elektrolitskega ravnovesja

Enako kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, so potrebni periodični kontrolni pregledi ravni elektrolitov v serumu.

Tiazidi, tudi hidroklorotiazid, lahko povzročijo motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov (tudi hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki, ki kažejo na motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov, so suha usta, žeja, astenija, brezvoljnost, dremavica, nemir, mišična bolečina ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. slabost ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

- **Hipokaliemija**

Sočasno jemanje telmisartana in tiazidnih diuretikov zmanjšuje možnost razvoja hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Možnost, da se bo hipokaliemija pojavila, je večja pri bolnikih z jetrno cirozo, s povečano diurezo ali pri bolnikih, ki peroralno ne dobivajo ustreznih odmerkov elektrolitov, in pri sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH – adrenocorticotropic hormone) (glejte poglavje 4.5).

- **Hiperkaliemija**

Zaradi antagonističnega delovanja telmisartana v zdravilu na receptorje za angiotenzin II (AT₁) je možna tudi hiperkaliemija. Za telmisartan/HKTZ ne poročajo o klinično pomembni hiperkaliemiji. Dejavniki tveganja za njen razvoj so zmanjšano delovanje ledvic ali srčno popuščanje ali obe obolenji in diabetes mellitus. Če se bolniki zdravijo s telmisartanom/HKTZ, moramo biti previdni pri sočasnem dajanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih pripravkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

- **Hipokloremična alkaloz**

Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

- **Hiperkalcemija**

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in občasno blago povečajo njegovo raven v serumu, kadar ni znanih motenj njegove presnove. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavo delovanja obščitnice je treba tiazide ukiniti.

- **Hipomagneziemija**

Pokazalo se je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, kar lahko povzroči hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kaže, da telmisartan, tako kot drugi blokatorji receptorjev za angiotenzin II, manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črni rasi v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Ishemična bolezen srca

Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Splošno

Preobčutljivostne reakcije na HKTZ se lahko pojavijo pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme in pri bolnikih brez te anamneze. Preobčutljivostne reakcije so verjetnejše pri bolnikih, ki imajo omenjena obolenja v anamnezi.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s HKTZ, poročajo o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

Za tiazidne diuretike so poročali o primerih fotosenzibilnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzibilna reakcija, ga je priporočljivo prekiniti. Če je treba diuretik ponovno uvesti, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi ultravijoličnimi žarki.

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid hidroklorotiazid lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja.

Simptoma sta akutno poslabšanje ostrine vida ali očesna bolečina, ki se značilno pojavita v nekaj urah

do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe hidroklorotiazida. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku HKTZ obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma) (glejte poglavje 4.8). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihalo

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo MicardisPlus ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Laktoza

Ena tableta vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sorbitol

Zdravilo MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete vsebuje 338 mg sorbitola v eni tableti. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti tega zdravila.

Natrij

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Litij

Za sočasno jemanje litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) poročajo o reverzibilnem povečanju serumskih koncentracij litija in njegove toksičnosti. O redkih tovrstnih primerih poročajo tudi za blokatorje receptorjev za angiotenzin II (vključno s telmisartanom/HKTZ).

Sočasnega dajanja litija in telmisartana/HKTZ ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če je kombinirano zdravljenje nujno potrebno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske ravni litija.

Zdravila, ki povzročajo izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, natrijev benzilpenicilinat, salicilna kislina in derivati)

Če moramo našeta zdravila predpisati hkrati s kombinacijo HKTZ in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Ta zdravila lahko povečajo učinek HKTZ na serumski kalij (glejte poglavje 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva

V primeru dehidracije, ki jo povzročijo diuretiki, obstaja povečano tveganje za akutno funkcionalno odpoved ledvic, zlasti pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega sredstva je potrebna rehidracija.

Zdravila, ki lahko povečajo raven kalija ali povzročijo hiperkaliemijo (npr. zaviralci ACE; diuretiki, ki varčujejo s kalijem; kalijevi pripravki; nadomestki soli, ki vsebujejo kalij; ciklosporin ali druga zdravila, kot je natrijev heparinat)

Če moramo našeta zdravila predpisati hkrati s kombinacijo HKTZ in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Izkušnje z drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje renin-angiotenzinskega sistema, kažejo, da lahko sočasno dajanje teh zdravil poveča raven kalija v serumu, in jih zato ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija

Priporočamo periodično spremljanje ravni kalija v serumu in EKG, kadar dajemo telmisartan/HKTZ hkrati z zdravili, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija (npr. z glikozidi digitalisa ali antiaritmiki). Enako velja za jemanje z naslednjimi zdravili, ki lahko povzročijo torsades de pointes (med njimi tudi z nekaterimi antiaritmiki), ker je hipokaliemija predisponirajoči dejavnik za pojav torsades de pointes:

- antiaritmiki skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluorperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol),
- drugo (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Glikozidi digitalisa

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki jo povzročajo tiazidi, poveča možnost nastanka aritmije, inducirane z digitalisom (glejte poglavje 4.4).

Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Drugi antihipertenzivi

Telmisartan lahko poveča hipotenzivni učinek drugih antihipertenzivov.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), v primerjavi z uporabo enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Antidiabetiki (peroralni antidiabetiki in insulin)

Včasih je treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Metformin

Moramo ga dajati previdno zaradi nevarnosti laktatne acidoze, ki jo povzroči funkcionalna motnja delovanja ledvic, povezana s HKTZ.

Holestiramin in holestipolove smole

V prisotnosti anionskih izmenjalnih smol je motena absorpcija HKTZ.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo diuretične, natriuretične in antihipertenzivne učinke tiazidnih diuretikov ter antihipertenzivne učinke blokatorjev receptorjev za angiotenzin II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje blokatorjev receptorjev za angiotenzin II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo previdno dajati zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju delovanja ledvic.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Simpatikomimetiki (npr. noradrenalin)

Njihov učinek se lahko zmanjša.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti s perifernim delovanjem (npr. tubokurarin)

HKTZ lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Zdravila za zdravljenje protina (npr. probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Včasih je treba prilagoditi odmere urikozurikov, ker lahko HKTZ poveča raven sečne kisline v serumu. Včasih je treba povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasno dajanje tiazida lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko zaradi manjšega izločanja povečajo raven kalcija v serumu. Če so kalcijevi nadomestki ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem, (npr. zdravljenje z vitaminom D) nujno potrebni, je treba spremljati serumsko raven kalcija in njegov odmerek ustrezno prilagoditi.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Tiazidi lahko povečajo hiperglikemični učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo motiliteto prebavil in upočasnijo praznjenje želodca.

Amantadin

Tiazidi lahko povečajo nevarnost neželenih učinkov amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvica in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin. Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba blokatorjev receptorjev za angiotenzin II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev za angiotenzin II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana/HKTZ pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev za angiotenzin II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev za angiotenzin II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev za angiotenzin II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušnje z jemanjem HKTZ med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih ne zadostujejo. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja HKTZ lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi možnosti zmanjšanja plazemskega volumna in pojava placentne hipoperfuzije, če ni ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana/HKTZ med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostni profili so bolj raziskani.

Majhna količina hidroklorotiazida se izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporabe telmisartana/HKTZ med dojenjem ne priporočajo. Če doječe matere telmisartan/HKTZ uporabljajo med dojenjem, morajo biti njegovi odmerki karseda majhni.

Plodnost

Študij o plodnosti pri ljudeh, zdravljenih s fiksno kombinacijo ali s posameznimi sestavinami, niso izvedli.

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov telmisartana in HKTZ na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo MicardisPlus lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Antihipertenzivno zdravljenje, na primer s telmisartanom/HKTZ, lahko včasih povzroči omotico, sinkopo ali vrtoglavico.

Če se ti neželeni dogodki pojavijo pri bolnikih, se morajo izogibati potencialno nevarnim opravilom, kot je vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostnejši neželeni učinek je bila omotica. Redko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) se lahko pojavi resen angioedem.

Celokupno pogostnost in vzorec (pojavljanja) neželenih učinkov zdravila MicardisPlus 80 mg/25 mg so primerjali z zdravilom MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Vpliva velikosti odmerka na neželene učinke niso ugotavljali. Med neželenimi učinki in spolom, starostjo ali raso bolnikov ni bilo korelacije.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih in so se pojavljali pogosteje ($p \leq 0,05$) pri telmisartanu in HKTZ kot pri placebo, so naštet po organskih sistemih. Čeprav jih v kliničnih preskušanjih niso zasledili, se med zdravljenjem s telmisartanom/HKTZ lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da spremljajo zdravljenje s posameznima sestavinama zdravila. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali za eno od posameznih sestavin, so lahko potencialni neželeni učinki zdravila MicardisPlus, tudi če jih v kliničnih preskušanjih s tem zdravilom niso opazili.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Preglednica 1: Tabelarični seznam neželenih učinkov (MedDRA) iz študij, nadzorovanih s placebom, in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistemi v skladu s podatkovno bazo MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		MicardisPlus	telmisartan ^a	hidroklorotiazid
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa, tudi z usodnim izidom		redki ²	
	bronhitis	redki		
	faringitis	redki		
	sinuzitis	redki		
	okužba zgornjih dihal		občasni	
	okužba sečil		občasni	
	cistitis		občasni	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)			neznana pogostnost ²
Bolezni krvi in limfatičnega	anemija		občasni	
	eozinofilija		redki	

sistema	trombocitopenija		redki	redki
	trombocitopenična purpura			redki
	aplastična anemija			neznana pogostnost
	hemolitična anemija			zelo redki
	odpoved kostnega mozga			zelo redki
	levkopenija			zelo redki
	agranulocitoza			zelo redki
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija		redki	
	preobčutljivost		redki	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	občasni		zelo pogosti
	hiperurikemija	redki		pogosti
	hiponatriemija	redki	redki	pogosti
	hiperkaliemija		občasni	
	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)		redki	
	hipomagneziemija			pogosti
	hiperkalcemija			redki
	hipokloremična alkaloza			zelo redki
	zmanjšan apetit			pogosti
	hiperlipidemija			zelo pogosti
	hiperglikemija			redki
	neurejenost sladkorne bolezni			redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni	redki	
	depresija	redki	občasni	redki
	nespečnost	redki	občasni	
	motnje spanja	redki		redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti		redki
	sinkopa	občasni	občasni	
	parestezija	občasni		redki
	somnolenca		redki	
	glavobol			redki
Očesne bolezni	okvara vida	redki	redki	redki
	meglen vid	redki		
	akutni glavkom zaprtega zakotja			neznana pogostnost
	odstop žilnice			neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				
	vrtočlavinica	občasni	občasni	
Srčne bolezni	tahikardija	občasni	redki	
	aritmije	občasni		redki
	bradikardija		občasni	
Žilne bolezni	hipotenzija	občasni	občasni	
	ortostatska hipotenzija	občasni	občasni	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis			zelo redki
Bolezni dihal,	dispneja	občasni	občasni	

prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska	redki		zelo redki
	pnevmonitis	redki		zelo redki
	pljučni edem	redki		zelo redki
	kašelj		občasni	
	intersticijska bolezen pljuč		zelo redki ^{1,2}	
	akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (glejte poglavje 4.4)			zelo redki
Bolezni prebavil	driska	občasni	občasni	pogosti
	suha usta	občasni	redki	
	napenjanje	občasni	občasni	
	abdominalna bolečina	redki	občasni	
	zaprte	redki		redki
	dispepsija	redki	občasni	
	bruhanje	redki	občasni	pogosti
	gastritis	redki		
	nelagodje v trebuhu		redki	redki
	navzea			pogosti
	pankreatitis			zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	motnje v delovanju jeter/jetrna bolezen	redki ²	redki ²	
	zlatenica			redki
	holestaza			redki
Bolezni kože in podkožja	angioedem (lahko povzroči tudi smrt)	redki	redki	
	eritem	redki	redki	
	pruritus	redki	občasni	
	izpuščaj	redki	občasni	pogosti
	hiperhidroza	redki	občasni	
	urtikarija	redki	redki	pogosti
	ekcem		redki	
	medikamentni izpuščaj		redki	
	toksični kožni izpuščaj		redki	
	lupusu podoben sindrom			zelo redki
	fotosenzibilna reakcija			redki
	toksična epidermalna nekroliza			zelo redki
	multiformni eritem			neznana pogostnost
	bolečina v hrbtu	občasni	občasni	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazem (krči v nogah)	občasni	občasni	neznana pogostnost
	mialgija	občasni	občasni	
	artralgija	redki	redki	
	bolečine v okončini (bolečine v nogi)	redki	redki	
	bolečina v kitah (simptomi, podobni kot pri tendonitisu)		redki	

	sistemski eritematozni lupus	redki ¹		zelo redki
Bolezni sečil	ledvična okvara		občasni	neznana pogostnost
	akutna ledvična odpoved		občasni	občasni
	glukozurija			redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	
	gripi podobna bolezen	redki	redki	
	bolečina	redki		
	astenija (šibkost)		občasni	neznana pogostnost
	pireksija			neznana pogostnost
Preiskave	zvišana raven sečne kisline v krvi	občasni	redki	
	zvišana raven kreatinina v krvi	redki	občasni	
	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi	redki	redki	
	zvišana raven jetrnih encimov	redki	redki	
	znižan hemoglobin		redki	

¹ Na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila.

² Za podrobnejši opis glejte spodnja podpoglavja.

^a Pojavnost neželenih učinkov je bila enako pogosta pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri tistih, ki so prejeli telmisartan. Skupna pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali za telmisartan (41,4 %), je bila večinoma primerljiva s podatki za placebo (43,9 %) v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom. Zgoraj naštetih neželenih učinkov so zbrani iz vseh kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se s telmisartanom zdravili zaradi hipertenzije, ali pri bolnikih, starih 50 let ali več, z velikim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenormalno delovanje jeter ali jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega delovanja jeter ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v preskušanju PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vendar pa vzročna povezanost ni bila dokazana.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Intestinalni angioedem

Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju telmisartana pri ljudeh je malo podatkov. Koliko HKTZ se odstrani s hemodializo, ni dokazano.

Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so tudi o bradikardiji, omotici, bruhanju, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni odpovedi ledvic. Prevelik odmerek HKTZ povzroči izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija) in hipovolemijo zaradi prevelike diureze. Najpogostejša znaka in simptoma prevelikega odmerka sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali izrazitejšo aritmijo pri sočasnem jemanju glikozidov digitalisa ali nekaterih antiaritmikov.

Zdravljenje

Telmisartan se ne odstrani s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo. Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi zdravljenja se določijo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07

Zdravilo MicardisPlus je kombinacija blokatorja receptorjev za angiotenzin II telmisartana in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija obeh sestavin ima aditiven antihipertenzivni učinek, zato učinkoviteje znižuje krvni tlak kot posamični sestavini. Zdravilo MicardisPlus v enem odmerku na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak v celotnem razponu odmerjanja.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno učinkovit blokator receptorjev za angiotenzin II, podtipa 1 (AT₁), s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezavnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ telmisartan nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega raven telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri zdravih prostovoljcih odmerki telmisartana po 80 mg skoraj povsem zavre zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov še ni povsem jasn. Tiazidi vplivajo na mehanizme ponovne absorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih in tako neposredno in v približno enakih količinah povečujejo izločanje natrija in klorida. Diuretični učinek HKTZ zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in izločanje aldosterona, zaradi česar se poveča izguba kalija s sečem in bikarbonata ter zmanjša količina kalija v serumu. Sočasno dajanje telmisartana domnevno deluje zaradi blokade renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, reverzibilno na izgubo kalija, do katere prihaja pri teh diuretikih. HKTZ sproži diurezo v 2 urah, doseže največji učinek približno po 4 urah, njegovo delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja. Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka so potrdile meritve pri največjem učinku in tik pred naslednjim odmerkom (v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bil količnik med učinkoma po odmerkih 40 mg in 80 mg vedno nad 80 %).

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

V dvojno slepem, nadzorovanem kliničnem preskušanju (n = 687 bolnikov, pri katerih so ocenili učinkovitost) pri bolnikih, ki se niso odzivali na zdravljenje s kombinacijo 80 mg/12,5 mg, je kombinacija 80 mg/25 mg v primerjavi s stalnim zdravljenjem s kombinacijo 80 mg/12,5 mg dodatno znižala krvni tlak za 2,7/1,6 mm Hg (SKT/DKT) (razlika v prilagojenih srednjih spremembah glede na izhodiščno vrednost). V nadaljnjem preskušanju s kombinacijo 80 mg/25 mg se je krvni tlak nadalje znižal (skupno za 11,5/9,9 mm Hg) (SKT/DKT).

V analizi združenih podatkov iz dveh podobnih 8-tedenskih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo primerjano zdravilo kombinacija valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (n = 2121 bolnikov, pri katerih so ocenili učinkovitost), je bilo znižanje krvnega tlaka pri kombinaciji telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg značilno večje, in sicer za 2,2/1,2 mm Hg (SKT/DKT) (razlika v prilagojenih srednjih spremembah glede na izhodiščno vrednost).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno zviša na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V preskušanju ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčnožilne izide pri 25 620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, prehodni ishemični napad (TIA), periferno žilno bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 z dokazano okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo), torej pri populaciji s povečanim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Bolnike so naključno razvrstili v tri skupine, ki so prejemale telmisartan po 80 mg (n = 8542), ramipril po 10 mg (n = 8576) ali kombinacijo telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8502). Srednje opazovalno obdobje je bilo 4,5 leta.

Telmisartan je podobno učinkovito kot ramipril zmanjšal primarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Podobno pojavnost primarnega opazovanega dogodka so ugotovili v obeh skupinah: s telmisartanom (16,7 %) in z ramiprilom (16,5 %). Pri zdravljenju s telmisartanom je bilo razmerje ogroženosti v primerjavi z ramiprilom 1,01 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,93 do 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 pri mejni vrednosti 1,13). Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s telmisartanom 11,6 %, z ramiprilom pa 11,8 %.

Telmisartan je učinkoval podobno kot ramipril na vnaprej opredeljeni sekundarni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,99 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,90 do 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], in je bil primarni opazovani dogodek v referenčni raziskavi HOPE (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study), v kateri so ramipril primerjali s placebom.

V raziskavi TRANSCEND so bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE, na podlagi vključitvenih meril, ki so bila podobna kot v raziskavi ONTARGET, naključno razvrstili v dve skupini: s telmisartanom po 80 mg (n = 2954) ali placebom (n = 2972), ki so ju jemali dodatno ob standardni zdravstveni oskrbi. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pri pojavnosti primarnega, sestavljenega opazovanega dogodka (kot so srčnožilna smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) med skupinama ni bilo statistično značilne razlike [15,7 % v skupini s telmisartanom in 17,0 % v skupini s placebom ob razmerju ogroženosti 0,92 (95-odstotni interval zaupanja 0,81 do 1,05, p = 0,22)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom na podlagi njegovega učinka na vnaprej opredeljen sekundarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 do 1,00, p = 0,048)]. Za srčnožilno umrljivost koristnost tega zdravljenja ni bila dokazana (razmerje ogroženosti 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 do 1,24).

Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan, so manj pogosto poročali o kašlju in angioedemu kot pri zdravljenih z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija med zdravljenjem s telmisartanom pogostejša.

Kombiniranje telmisartana in ramiprila ni pokazalo dodatne prednosti v primerjavi z jemanjem samo ramiprila ali samo telmisartana. Umrljivost bodisi zaradi srčnožilnih ali vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s kombinacijo numerično večja. Poleg tega je bila v skupini, ki je jemala kombinacijo zdravil, značilno večja pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Iz tega sledi, da pri opisani populaciji uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila ni priporočena.

V preskušanju PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in starejših, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri zdravljenih s placebom [RR 1,43 (95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 2,06)]. Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse [RR 2,07 (95-odstotni interval zaupanja 1,14 do 3,76)]. Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev za angiotenzin II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare tarčnih organov. Za podrobnejše informacije glejte zgoraj pod naslovom »Preprečevanje srčnožilnih bolezni«.

Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev za angiotenzin II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s HKTZ zmanjša tveganje obolevnosti in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni.

Učinki fiksne kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida na umrljivost in obolevnost zaradi srčnožilnih bolezni še niso raziskani.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71 533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1 430 833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172 462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno $\geq 50\,000$ mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obolevnosti (OR) 1,29 (95-odstotni interval zaupanja: 1,23-1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni interval zaupanja: 3,68-4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63 067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni interval zaupanja: 1,7-2,6), zvišal na 3,9 (3,0-4,9) pri velikih odmerkih ($\sim 25\,000$ mg) in celo na 7,7 (5,7-10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ($\sim 100\,000$ mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MicardisPlus za vse podskupine pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kaže, da sočasno dajanje HKTZ in telmisartana pri zdravih osebah ne spremeni farmakokinetike ene ali druge učinkovine.

Absorpcija

Telmisartan: Telmisartan doseže po peroralnem dajanju največjo koncentracijo v 0,5 do 1,5 ure. Njegova absolutna biološka uporabnost je bila po dajanju odmerkov po 40 mg in 160 mg 42- oz. 58-odstotna. Hrana nekoliko zmanjša njegovo biološko uporabnost. Pri tem se območje pod krivuljo

plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) zmanjša za približno 6 % pri tabletah po 40 mg in za približno 19 % pri odmerkih po 160 mg. Tri ure po dajanju so koncentracije v plazmi pri jemanju na tešče in s hrano podobne. Nekoliko zmanjšano območje pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid: Po peroralnem dajanju fiksne kombinacije doseže HKTZ največjo koncentracijo v plazmi približno v 1,0 do 3,0 urah. Glede na skupno količino HKTZ, ki se izloči skozi ledvice, je njegova absolutna biološka uporabnost približno 60-odstotna.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni volumen porazdelitve je približno 500 l, kar kaže na dodatno tkivno vezavo.

V plazmi se 64 % hidroklorotiazida veže na beljakovine. Njegov navidezni volumen porazdelitve je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se presnavlja s konjugacijo v farmakološko neaktivni acilglukuronid. Glukuronid matične spojine je edini znani presnovek pri človeku. Po enkratnem odmerku s ^{14}C označenega telmisartana odpade na glukuronid približno 11 % radioaktivnosti, izmerjene v plazmi. Izoencimi citokroma P450 pri presnavljanju telmisartana ne sodelujejo.

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja.

Izločanje

Telmisartan: Po intravenskem ali peroralnem dajanju s ^{14}C označenega telmisartana se je večina odmerka (> 97 %) izločila z blatom po biliarni poti. V seču so izmerili le neznatno količino. Skupni očistek telmisartana iz plazme je po peroralnem dajanju > 1500 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je bila > 20 ur.

Hidroklorotiazid se skoraj v celoti izloči v obliki nespremenjene učinkovine s sečem. Približno 60 % peroralnega odmerka se izloči v 48 urah. Ledvični očistek je približno 250 do 300 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je 10 do 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno apliciranega telmisartana ni linearna v razponu odmerkov od 20 do 160 mg, koncentracije v plazmi se pri rastočem odmerjanju večajo neproporcionalno ($C_{\max}$ in AUC). Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid kaže linearno farmakokinetiko.

Farmakokinetika pri specifičnih populacijah

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med starejšimi in mlajšimi bolniki ne razlikuje.

Spol

Koncentracije telmisartana v plazmi so pri ženskah večinoma 2- do 3-krat večje kot pri moških. Vendar v kliničnih preskušanjih pri ženskah niso zasledili pomembno večjega odziva krvnega tlaka niti večje pogostnosti ortostatske hipotenzije. Odmerka ni treba prilagoditi. Tudi plazemske koncentracije HKTZ se pri ženskah nagibajo k nekoliko večjim vrednostim. Ta pojav ne velja za klinično pomembnega.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, ki se zdravijo z dializo, so opazili nižje plazemske koncentracije. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično insuficienco obsežno veže na plazemske beljakovine in ga ni mogoče odstraniti z dializo. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se HKTZ počasneje izloča. V preskušanju, ki so ga izvedli pri bolnikih s srednjo vrednostjo očistka kreatinina 90 ml/min, je bila razpolovna doba izločanja HKTZ podaljšana. Pri bolnikih brez ledvične funkcije je razpolovna doba izločanja približno 34 ur.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100-odstotno povečanje absolutne biološke uporabnosti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dodatnih predkliničnih študij s fiksno kombinacijo zdravila 80 mg/25 mg niso izvedli. Predhodne predklinične študije o varnosti, v katerih so telmisartan in HKTZ sočasno dajali normotenzivnim podganam in psom, odmerki, ki so ustrezali tistim v kliničnem terapevtskem razponu, niso imeli učinkov, ki bi se razlikovali od onih, ki so znani za posamezni učinkovini. Kaže, da toksikološki izvidi v študijah na živalih za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Toksikološki izvidi, ki so znani tudi iz predkliničnih študij o zaviralcih angiotenzinske konvertaze in blokatorjih receptorjev za angiotenzin II, so bili: zmanjšanje parametrov rdečih krvničk (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita); spremembe ledvične hemodinamike (povečana vsebnost dušika v sečnini v krvi in kreatinina); povečana aktivnost renina v plazmi; hipertrofija oz. hiperplazija jukstaglomerulnih celic in poškodba želodčne sluznice. Poškodbe v želodcu so lahko preprečili ali ublažili s peroralnim dajanjem solne raztopine in s skupinsko nastanitvijo živali. Pri psih so zasledili razširitev ledvičnih tubulov in atrofijo. Menijo, da so naštetji pojavi posledica farmakološkega delovanja telmisartana.

Vpliva telmisartana na plodnost pri moških ali ženskah niso opazili.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Telmisartan v študijah *in vitro* pri podganah in miših ni imel mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja. Študije o HKTZ so v nekaterih eksperimentalnih modelih nesporno potrdile genotoksični ali kancerogeni učinek.

Podatki o možnih fetotoksičnih učinkih kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida so v poglavju 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon (K25)
rumeni železov oksid (E172)
natrijev hidroksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija (PA/Al/PVC/Al ali PA/PA/Al/PVC/Al). En pretisni omot vsebuje 7 ali 10 tablet.

Velikost pakiranja:

- pretisni omot po 14, 28, 56 ali 98 tablet ali
- perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek po 28×1 , 30×1 ali 90×1 tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo MicardisPlus je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo.

Občasno so zasledili, da se zunanji sloj pretisnega omota loči od notranjega sloja med pretisnimi žepki. Ukrepanje ni potrebno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/02/213/017-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti vsake tri leta.

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in sorbitol (E420).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot po 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek po 7 ali 10 tablet ali vsi tisti pretisni omoti, ki ne vsebujejo po 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in sorbitol (E420).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot po 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek po 7 ali 10 tablet ali vsi tisti pretisni omoti, ki ne vsebujejo po 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in sorbitol (E420).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot po 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek po 7 ali 10 tablet ali vsi tisti pretisni omoti, ki ne vsebujejo po 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MicardisPlus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus
3. Kako jemati zdravilo MicardisPlus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MicardisPlus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MicardisPlus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MicardisPlus je kombinacija dveh učinkovin, telmisartana in hidroklorotiazida v eni tableti. Obe učinkovini pomagata uravnavati visok krvni tlak.

- Telmisartan spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo blokatorji receptorjev za angiotenzin II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča, da se krvne žile zožijo, kar zviša krvni tlak. Telmisartan prepreči učinek angiotenzina II, žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.
- Hidroklorotiazid je zdravilo iz skupine tiazidnih diuretikov. Poveča izločanje seča, kar znižuje krvni tlak.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, kar ima lahko včasih za posledico srčni infarkt, popuščanje srca ali odpoved ledvic, možgansko kap ali slepoto. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne pojavijo okvare. Torej je potrebno krvni tlak redno meriti, da bi lahko preverili, ali je v normalnem območju.

Zdravilo MicardisPlus je namenjeno za zdravljenje visokega krvnega tlaka (esencialne hipertenzije) pri odraslih, pri katerih s samim telmisartanom krvnega tlaka ne moremo dovolj uravnati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus

Ne jemljite zdravila MicardisPlus

- če ste alergični na telmisartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na hidroklorotiazid ali katero koli drugo sulfonamidno zdravilo;
- če ste noseči več kot 3 mesece (zdravilu MicardisPlus se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti – glejte poglavje o nosečnosti);
- če imate hude jetrne težave, kot sta holestaza ali zapora žolčevoda (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika), ali katero koli drugo hudo jetrno bolezen;
- če imate hudo ledvično bolezen ali anurijo (manj kot 100 ml urina na dan),

- če vaš zdravnik odkrije, da imate nizko raven kalija ali visoko raven kalcija v krvi in da tega stanja zdravljenje ne izboljša;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila MicardisPlus se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kadarkoli imeli katero koli od naslednjih bolezenskih stanj ali bolezni:

- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode iz telesa), ali pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (tablet za odvajanje vode), diete z majhno vsebnostjo soli, driske, ste bruhal ali imeli hemofiltracijo;
- ledvično bolezen ali presaditev ledvice;
- stenozo ledvične arterije (zožitev krvnih žil v eni ali obeh ledvicah);
- jetrno bolezen;
- težave s srcem;
- sladkorno bolezen;
- protin;
- povečano raven aldosterona (zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi);
- sistemski eritematozni lupus (poimenovan tudi »lupus« ali »SLE«), bolezen, pri kateri telesni imunski sistem napade telo;
- učinkovina hidroklorotiazid lahko povzroči neobičajno reakcijo, katere posledica sta poslabšan vid in očesna bolečina. Oba sta lahko tudi simptoma kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali zvišanega očesnega tlaka, ki se pojavita nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila MicardisPlus. Brez zdravljenja lahko pride do trajne okvare vida;
- če ste imeli kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila MicardisPlus zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.

Pred začetkom jemanja zdravila MicardisPlus se posvetujte z zdravnikom:

- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo;
 - aliskiren.
 Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi informacije pod naslovom »Ne jemljite zdravila MicardisPlus«.
- če jemljete digoksin;
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila MicardisPlus pojavita kakršna koli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila MicardisPlus pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila MicardisPlus sami od sebe.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila MicardisPlus ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti in ga ne smete jemati, če ste noseči več kot 3 mesece, ker lahko v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Zdravljenje s hidroklorotiazidom lahko povzroči neravnovesje elektrolitov v telesu. Značilni simptomi neravnovesja tekočine ali elektrolitov so suha usta, šibkost, brezvoljnost, dremavost, nemir, mišična bolečina ali krči, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, utrujene mišice in nenormalno hitro bitje srca (več kot 100 utripov na minuto). Če opazite kateri koli pojav od naštetih, obvestite svojega zdravnika.

Svojega zdravnika prav tako obvestite, če se poveča občutljivost kože na sončne žarke in se znaki sončnih opeklin (rdečica, srbenje, otekline, mehurji) pojavijo prej kot običajno.

Če boste operirani ali boste dobili anestetike, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo MicardisPlus.

Zdravilo MicardisPlus lahko pri črni rasi manj učinkovito znižuje krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila MicardisPlus pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo MicardisPlus

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našeta zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom MicardisPlus:

- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije;
- zdravila, ki jih povezujejo z znižanjem krvne ravni kalija (hipokaliemijo), kot so drugi diuretiki (tablete za odvajanje vode), odvajala (npr. ricinusovo olje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (antimikotik), karbenoksolon (zdravilo za zdravljenje razjed v ustih), natrijev penicilin G (antibiotik) in salicilna kislina in njeni derivati;
- jodirano kontrastno sredstvo, ki se uporablja pri slikovnih preiskavah;
- zdravila, ki lahko povečajo raven kalija v krvi, kot so diuretiki, ki zadržujejo kalij; dodatki kalija, nadomestki soli s kalijem, zaviralci ACE, ciklosporin (imunosupresivno zdravilo) in druga zdravila, na primer natrijev heparinat (antikoagulacijsko zdravilo);
- zdravila, na delovanje katerih vpliva sprememba ravni kalija v krvi, kot so zdravila za srce (npr. digoksin) ali zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. kinidin, disopiramid, amiodaron, sotalol), zdravila za zdravljenje duševnih motenj (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) in nekatera druga zdravila, na primer nekateri antibiotiki (npr. sparfloksacin, pentamidin) ali nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (npr. terfenadin);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (insulini ali peroralna zdravila, kot je metformin);
- holestiramin in kolestipol, zdravili za znižanje ravni maščob v krvi;
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot je noradrenalin;
- zdravila, ki sproščajo mišice, kot je tubokurarin;
- nadomestki kalcija in/ali nadomestki vitamina D;
- antiholinergična zdravila (zdravila za zdravljenje različnih obolenj, na primer krčev v prebavilih, krčev sečnega mehurja, astme, potovalne slabosti, mišičnih krčev, Parkinsonove bolezni, in za uporabo pri anesteziji), kot sta atropin in biperiden;
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, s katerim zdravijo ali preprečujejo tudi nekatere bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, kortikosteroidi, protibolečinska zdravila (kot so nesteroidni antirevmatiki [NSAR]), zdravila za zdravljenje raka, protina ali artritisa;
- zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila MicardisPlus« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«);
- digoksin.

Zdravilo MicardisPlus lahko poveča učinek znižanja krvnega tlaka drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil z možnim antihipertenzivnim učinkom (npr. baklofen, amifostin). Poleg tega lahko nizek krvni tlak dodatno znižajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi. Ta učinek boste opazili kot omotico med vstajanjem. Z zdravnikom se morate posvetovati, ali je treba med jemanjem zdravila MicardisPlus prilagoditi odmere vašega drugega zdravila.

Učinek zdravila MicardisPlus se lahko zmanjša, če jemljete NSAR (nesteroidne antirevmatike, npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen).

Zdravilo MicardisPlus skupaj s hrano in alkoholom

Zdravilo MicardisPlus lahko jemljete s hrano ali na tešče.

Izogibajte se pitju alkohola, dokler se o tem ne pogovorite s svojim zdravnikom. Alkohol vam lahko dodatno zniža krvni tlak ali poveča verjetnost, da boste omotični ali se počutili slabotno.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo MicardisPlus prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj, ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila MicardisPlus jemljete drugo zdravilo. Zdravila MicardisPlus med nosečnostjo ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila MicardisPlus ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so med zdravljenjem z zdravilom MicardisPlus omotični, omedlijo ali pa se počutijo, kot da se vse okrog njih vrti. Če se kateri koli od teh učinkov pojavi pri vas, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje mlečni sladkor (laktozo)

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 169 mg sorbitola v eni tableti.

3. Kako jemati zdravilo MicardisPlus

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Poskusite tablete jemati vsak dan ob isti uri.

Zdravilo MicardisPlus lahko jemljete s hrano ali brez. Tablete morate pogoltniti cele z nekaj vode ali brezalkoholne pijače. Zdravilo MicardisPlus morate jemati vsak dan, dokler vam ga bo zdravnik predpisoval.

Če imate motnje v delovanju jeter, običajni odmerek ne sme prekoračiti 40 mg telmisartana enkrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila MicardisPlus, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, se lahko pojavijo simptomi, kot so nizek krvni tlak in pospešen srčni utrip. V poročilih navajajo še počasen srčni utrip, omotico, bruhanje in zmanjšano ledvično delovanje, tudi ledvično odpoved. Zaradi hidroklorotiazida v zdravilu se lahko znatno znižata krvni tlak in raven kalija v krvi, kar lahko povzroči siljenje na bruhanje, zaspanost in mišične krče in/ali neenakomerno bitje srca v povezavi s sočasno uporabo zdravil, na primer digitalisa ali nekaterih

zdravil za zdravljenje aritmije. Nemudoma morate poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelok za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo MicardisPlus

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, naj vas ne skrbi. Vzemite ga takoj, ko se spomnite, in z jemanjem nadaljujte kot običajno. Če tablete ves dan ne vzamete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnje odmerke.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa* (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«), je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva, hitro otekanje kože in sluznice (angioedem, vključno s smrtnim izidom), mehurje in luščenje vrhnjega kožnega sloja (toksična epidermalna nekroliza); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) ali zelo redki (toksična epidermalna nekroliza; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Kljub temu, da so povečano pojavnost opazili pri samostojni uporabi telmisartana, je med jemanjem zdravila MicardisPlus ni možno izključiti.

Možni neželeni učinki zdravila MicardisPlus so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
omotica.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
znižana raven kalija v krvi, tesnoba, omedlevanje (sinkopa), ščemenje, mravljinca (parestezija), vrtoglavica, hiter srčni utrip (tahikardija), motnje srčnega ritma, nizek krvni tlak, nenadno znižanje krvnega tlaka med vstajanjem, zasoplost (dispneja), driska, suha usta, napenjanje, bolečina v hrbtu, mišični krč, bolečina v mišicah, erektilna disfunkcija (nezmožnost erekcije ali vzdrževanja erekcije), bolečina v prsnem košu, povečana raven sečne kisline v krvi.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):
vnetje dihalnih poti do pljuč (bronhitis), vneto grlo, vnetje sinusov, povečana raven sečne kisline, nizka raven natrija, občutek žalosti (depresija), težave z uspavanjem (nespečnost), motnje spanja, okvare vida, zamegljen vid, težave z dihanjem, trebušna bolečina, zaprtje, občutek napihnjenosti (dispepsija), slabo počutje (bruhanje), želodčno vnetje (gastritis), motnje v delovanju jeter (pri japonskih bolnikih obstaja večja verjetnost pojavljanja tega neželenega učinka), rdečica na koži (eritem), alergijske reakcije, na primer srbenje ali izpuščaj; povečano znojenje, koprivnica (urtikarija), bolečine v sklepih (artralgijs) in v okončinah (bolečina v nogah), mišični krči, aktiviranje ali poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa (bolezni, pri kateri telo napade človekov lastni imunski sistem, kar povzroči bolečine v sklepih, kožne izpuščaje in vročino), gripi podobna bolezen, bolečina, zvišane ravni kreatinina, jetrnih encimov ali kreatin-fosfokinaze v krvi.

Neželeni učinki, o katerih so poročali za eno od posameznih sestavin, se lahko pojavijo tudi pri zdravilu MicardisPlus, četudi jih v kliničnem preskušanju tega zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužba zgornjih dihal (npr. vneto grlo, vnetje sinusov, prehlad), okužbe sečil, okužba mehurja, pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija, počasen srčni utrip (bradikardija), kašelj, ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved; oslabelost.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

majhno število trombocitov (trombocitopenija), povečano število nekaterih belih krvničk (eozinofilija), resne alergijske reakcije (npr. preobčutljivost, anafilaktična reakcija), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), zaspanost, želodčne težave, ekcem (kožna bolezen), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, bolečina v kitah (simptomi, podobni kot pri vnetju kit), znižana raven hemoglobina (krvne beljakovine).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

progresivno brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen).**

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

* Morebiti gre za naključje ali pa je pojav povezan z mehanizmom, ki še ni znan.

** Poročali so o primerih progresivnega brazgotinjenja pljučnega tkiva med jemanjem telmisartana, vendar ni znano, ali je vzrok telmisartan.

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zvišana raven maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

slabost (navzea), nizka raven magnezija v krvi, zmanjšan apetit.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

akutna odpoved ledvic.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

majhno število trombocitov (trombocitopenija), kar poveča tveganje za krvavitve ali nastanek modric (majhne vijoličnordeče lise na koži ali drugih tkivih, ki jih povzroča krvavitev), visoka raven kalcija v krvi, visoka raven sladkorja v krvi, glavobol, nelagodje v trebuhu, porumenelost kože ali oči (zlatenica), prekomerna količina žolčnih snovi v krvi (holestaza), fotosenzibilna reakcija, težave pri uravnavanju ravni glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, sladkor v urinu (glikozurija).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

nenormalna razgradnja rdečih krvničk (hemolitična anemija), nezmožnost pravilnega delovanja kostnega mozga, zmanjšano število belih krvničk (levkopenija, agranulocitoza), hude alergijske reakcije (npr. preobčutljivost), povišan pH zaradi nizke ravni klorida v krvi (porušeno ravnovesje med kislino in bazo, hipokloremična alkaloza), akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost), vnetje trebušne slinavke, lupusu podoben sindrom (bolezensko stanje, ki je podobno sistemskemu eritematoznemu lupusu, pri katerem telo napade človekov lastni imunski sistem), vnetje žil (nekrotizirajoči vaskulitis).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), pomanjkanje krvnih celic (aplastična anemija), poslabšanje vida in očesna bolečina (možna znaka kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali akutnega glavkoma zaprtega zakotja), kožne bolezni, kot so vnetje žil v koži,

povečana občutljivost za sončno svetlobo, izpuščaj, pordelost kože, pojav mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, povišana telesna temperatura (možni znaki za multififormni eritem), oslabelost, okvara ledvic.

Nizka raven natrija, ki jo spremljajo simptomi, povezani z možgani ali živci (slabo počutje, progresivna dezorientiranost, pomanjkanje zanimanja ali energije), se pojavi v osamljenih primerih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MicardisPlus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Tableto zdravila MicardisPlus vzemite iz zatesnjenega pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Občasno se lahko zunanji sloj pretisnega omota loči od notranjega sloja med pretisnimi žepki. Če se to zgodi, ni treba storiti ničesar.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MicardisPlus

- Učinkovini sta telmisartan in hidroklorotiazid. Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, rdeči železov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) in sorbitol (E420).

Izgled zdravila MicardisPlus in vsebina pakiranja

Tablete zdravila MicardisPlus 40 mg/12,5 mg so rdeče in bele, podolgovate, dvoslojne z vtisnjenim znakom podjetja in kodno številko 'H4'.

Zdravilo MicardisPlus je na voljo v pretisnih omotih po 14, 28, 56, 84, 98 tablet ali pretisnih omotih za enkratni odmerek po 28 × 1, 30 × 1 ali 90 × 1 tableta.

V vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

in

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

in

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MicardisPlus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus
3. Kako jemati zdravilo MicardisPlus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MicardisPlus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MicardisPlus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MicardisPlus je kombinacija dveh učinkovin, telmisartana in hidroklorotiazida v eni tableti. Obe učinkovini pomagata uravnavati visok krvni tlak.

- Telmisartan spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo blokatorji receptorjev za angiotenzin II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča, da se krvne žile zožijo, kar zviša krvni tlak. Telmisartan prepreči učinek angiotenzina II, žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.
- Hidroklorotiazid je zdravilo iz skupine tiazidnih diuretikov. Poveča izločanje seča, kar znižuje krvni tlak.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, kar ima lahko včasih za posledico srčni infarkt, popuščanje srca ali odpoved ledvic, možgansko kap ali slepoto. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne pojavijo okvare. Torej je potrebno krvni tlak redno meriti, da bi lahko preverili, ali je v normalnem območju.

Zdravilo MicardisPlus je namenjeno za zdravljenje visokega krvnega tlaka (esencialne hipertenzije) pri odraslih, pri katerih s samim telmisartanom krvnega tlaka ne moremo dovolj uravnati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus

Ne jemljite zdravila MicardisPlus

- če ste alergični na telmisartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na hidroklorotiazid ali katero koli drugo sulfonamidno zdravilo;
- če ste noseči več kot 3 mesece (zdravilu MicardisPlus se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti – glejte poglavje o nosečnosti);
- če imate hude jetrne težave, kot sta holestaza ali zapora žolčevoda (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika), ali katero koli drugo hudo jetrno bolezen;
- če imate hudo ledvično bolezen ali anurijo (manj kot 100 ml urina na dan),

- če vaš zdravnik odkrije, da imate nizko raven kalija ali visoko raven kalcija v krvi in da tega stanja zdravljenje ne izboljša;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila MicardisPlus se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kadarkoli imeli katero koli od naslednjih bolezenskih stanj ali bolezni:

- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode iz telesa), ali pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (tablet za odvajanje vode), diete z majhno vsebnostjo soli, driske, ste bruhal ali imeli hemofiltracijo;
- ledvično bolezen ali presaditev ledvice;
- stenozo ledvične arterije (zožitev krvnih žil v eni ali obeh ledvicah);
- jetrno bolezen;
- težave s srcem;
- sladkorno bolezen;
- protin;
- povečano raven aldosterona (zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi);
- sistemski eritematozni lupus (poimenovan tudi »lupus« ali »SLE«), bolezen, pri kateri telesni imunski sistem napade telo;
- učinkovina hidroklorotiazid lahko povzroči neobičajno reakcijo, katere posledica sta poslabšan vid in očesna bolečina. Oba sta lahko tudi simptoma kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali zvišanega očesnega tlaka, ki se pojavita nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila MicardisPlus. Brez zdravljenja lahko pride do trajne okvare vida;
- če ste imeli kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila MicardisPlus zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.

Pred začetkom jemanja zdravila MicardisPlus se posvetujte z zdravnikom:

- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo;
 - aliskiren.
 Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi informacije pod naslovom »Ne jemljite zdravila MicardisPlus«.
- če jemljete digoksin;
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila MicardisPlus pojavita kakršna koli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila MicardisPlus pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila MicardisPlus sami od sebe.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila MicardisPlus ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti in ga ne smete jemati, če ste noseči več kot 3 mesece, ker lahko v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Zdravljenje s hidroklorotiazidom lahko povzroči neravnovesje elektrolitov v telesu. Značilni simptomi neravnovesja tekočine ali elektrolitov so suha usta, šibkost, brezvoljnost, dremavost, nemir, mišična bolečina ali krči, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, utrujene mišice in nenormalno hitro bitje srca (več kot 100 utripov na minuto). Če opazite kateri koli pojav od naštetih, obvestite svojega zdravnika.

Svojega zdravnika prav tako obvestite, če se poveča občutljivost kože na sončne žarke in se znaki sončnih opeklin (rdečica, srbenje, otekline, mehurji) pojavijo prej kot običajno.

Če boste operirani ali boste dobili anestetike, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo MicardisPlus.

Zdravilo MicardisPlus lahko pri črni rasi manj učinkovito znižuje krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila MicardisPlus pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo MicardisPlus

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našeta zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom MicardisPlus:

- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije;
- zdravila, ki jih povezujejo z znižanjem krvne ravni kalija (hipokaliemijo), kot so drugi diuretiki (tablete za odvajanje vode), odvajala (npr. ricinusovo olje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (antimikotik), karbenoksolon (zdravilo za zdravljenje razjed v ustih), natrijev penicilin G (antibiotik) in salicilna kislina in njeni derivati;
- jodirano kontrastno sredstvo, ki se uporablja pri slikovnih preiskavah;
- zdravila, ki lahko povečajo raven kalija v krvi, kot so diuretiki, ki zadržujejo kalij; dodatki kalija, nadomestki soli s kalijem, zaviralci ACE, ciklosporin (imunosupresivno zdravilo) in druga zdravila, na primer natrijev heparinat (antikoagulacijsko zdravilo);
- zdravila, na delovanje katerih vpliva sprememba ravni kalija v krvi, kot so zdravila za srce (npr. digoksin) ali zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. kinidin, disopiramid, amiodaron, sotalol), zdravila za zdravljenje duševnih motenj (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) in nekatera druga zdravila, na primer nekateri antibiotiki (npr. sparfloksacin, pentamidin) ali nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (npr. terfenadin);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (insulini ali peroralna zdravila, kot je metformin);
- holestiramin in kolestipol, zdravili za znižanje ravni maščob v krvi;
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot je noradrenalin;
- zdravila, ki sproščajo mišice, kot je tubokurarin;
- nadomestki kalcija in/ali nadomestki vitamina D;
- antiholinergična zdravila (zdravila za zdravljenje različnih obolenj, na primer krčev v prebavilih, krčev sečnega mehurja, astme, potovalne slabosti, mišičnih krčev, Parkinsonove bolezni, in za uporabo pri anesteziji), kot sta atropin in biperiden;
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, s katerim zdravijo ali preprečujejo tudi nekatere bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, kortikosteroidi, protibolečinska zdravila (kot so nesteroidni antirevmatiki [NSAR]), zdravila za zdravljenje raka, protina ali artritisa;
- zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila MicardisPlus« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«);
- digoksin.

Zdravilo MicardisPlus lahko poveča učinek znižanja krvnega tlaka drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil z možnim antihipertenzivnim učinkom (npr. baklofen, amifostin). Poleg tega lahko nizek krvni tlak dodatno znižajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi. Ta učinek boste opazili kot omotico med vstajanjem. Z zdravnikom se morate posvetovati, ali je treba med jemanjem zdravila MicardisPlus prilagoditi odmerek vašega drugega zdravila.

Učinek zdravila MicardisPlus se lahko zmanjša, če jemljete NSAR (nesteroidne antirevmatike, npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen).

Zdravilo MicardisPlus skupaj s hrano in alkoholom

Zdravilo MicardisPlus lahko jemljete s hrano ali na tešče.

Izogibajte se pitju alkohola, dokler se o tem ne pogovorite s svojim zdravnikom. Alkohol vam lahko dodatno zniža krvni tlak ali poveča verjetnost, da boste omotični ali se počutili slabotno.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo MicardisPlus prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj, ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila MicardisPlus jemljete drugo zdravilo. Zdravila MicardisPlus med nosečnostjo ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila MicardisPlus ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so med zdravljenjem z zdravilom MicardisPlus omotični, omedlijo ali pa se počutijo, kot da se vse okrog njih vrti. Če se kateri koli od teh učinkov pojavi pri vas, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje mlečni sladkor (laktozo)

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 338 mg sorbitola v eni tableti. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete ali dobite to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo MicardisPlus

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Poskusite tablete jemati vsak dan ob isti uri.

Zdravilo MicardisPlus lahko jemljete s hrano ali brez. Tablete morate pogoltniti cele z nekaj vode ali brezalkoholne pijače. Zdravilo MicardisPlus morate jemati vsak dan, dokler vam ga bo zdravnik predpisoval.

Če imate motnje v delovanju jeter, običajni odmerek ne sme prekoračiti 40 mg telmisartana enkrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila MicardisPlus, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, se lahko pojavijo simptomi, kot so nizek krvni tlak in pospešen srčni utrip. V poročilih navajajo še počasen srčni utrip, omotico, bruhanje in zmanjšano ledvično delovanje, tudi ledvično odpoved. Zaradi hidroklorotiazida v zdravilu se lahko znatno znižata krvni

tlak in raven kalija v krvi, kar lahko povzroči siljenje na bruhanje, zaspanost in mišične krče in/ali neenakomerno bitje srca v povezavi s sočasno uporabo zdravil, na primer digitalisa ali nekaterih zdravil za zdravljenje aritmije. Nemudoma morate poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo MicardisPlus

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, naj vas ne skrbi. Vzemite ga takoj, ko se spomnite, in z jemanjem nadaljujte kot običajno. Če tablete ves dan ne vzamete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. *Ne* vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnje odmerke.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa* (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«), je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva, hitro otekanje kože in sluznice (angioedem, vključno s smrtnim izidom), mehurje in luščenje vrhnjega kožnega sloja (toksična epidermalna nekroliza); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) ali zelo redki (toksična epidermalna nekroliza; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Kljub temu, da so povečano pojavnost opazili pri samostojni uporabi telmisartana, je med jemanjem zdravila MicardisPlus ni možno izključiti.

Možni neželeni učinki zdravila MicardisPlus so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

omotica.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

znižana raven kalija v krvi, tesnoba, omedlevanje (sinkopa), ščemenje, mravljinca (parestezija), vrtoglavica, hiter srčni utrip (tahikardija), motnje srčnega ritma, nizek krvni tlak, nenadno znižanje krvnega tlaka med vstajanjem, zasoplost (dispneja), driska, suha usta, napenjanje, bolečina v hrbtu, mišični krč, bolečina v mišicah, erektilna disfunkcija (nezmožnost erekcije ali vzdrževanja erekcije), bolečina v prsnem košu, povečana raven sečne kisline v krvi.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

vnetje dihalnih poti do pljuč (bronhitis), vnetje grla, vnetje sinusov, povečana raven sečne kisline, nizka raven natrija, občutek žalosti (depresija), težave z uspavanjem (nespečnost), motnje spanja, okvare vida, zamegljen vid, težave z dihanjem, trebušna bolečina, zaprtje, občutek napihnjenosti (dispepsija), slabo počutje (bruhanje), želodčno vnetje (gastritis), motnje v delovanju jeter (pri japonskih bolnikih obstaja večja verjetnost pojavljanja tega neželenega učinka), rdečica na koži (eritem), alergijske reakcije, na primer srbenje ali izpuščaj; povečano znojenje, koprivnica (urtikarija), bolečine v sklepih (artralgija) in v okončinah (bolečina v nogah), mišični krči, aktiviranje ali poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa (bolezni, pri kateri telo napade človekov lastni imunski sistem, kar povzroči bolečine v sklepih, kožne izpuščaje in vročino), gripi podobna bolezen, bolečina, zvišane ravni kreatinina, jetrnih encimov ali kreatin-fosfokinaze v krvi.

Neželeni učinki, o katerih so poročali za eno od posameznih sestavin, se lahko pojavijo tudi pri zdravilu MicardisPlus, četudi jih v kliničnem preskušanju tega zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužba zgornjih dihal (npr. vneto grlo, vnetje sinusov, prehlad), okužbe sečil, okužba mehurja, pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija, počasen srčni utrip (bradikardija), kašelj, ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved; oslabelost.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

majhno število trombocitov (trombocitopenija), povečano število nekaterih belih krvničk (eozinofilija), resne alergijske reakcije (npr. preobčutljivost, anafilaktična reakcija), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), zaspanost, želodčne težave, ekcem (kožna bolezen), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, bolečina v kitah (simptomi, podobni kot pri vnetju kit), znižana raven hemoglobina (krvne beljakovine).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

progresivno brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen).**

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

* Morebiti gre za naključje ali pa je pojav povezan z mehanizmom, ki še ni znan.

** Poročali so o primerih progresivnega brazgotinjenja pljučnega tkiva med jemanjem telmisartana, vendar ni znano, ali je vzrok telmisartan.

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zvišana raven maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

slabost (navzea), nizka raven magnezija v krvi, zmanjšan apetit.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

akutna odpoved ledvic.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

majhno število trombocitov (trombocitopenija), kar poveča tveganje za krvavitve ali nastanek modric (majhne vijoličnordeče lise na koži ali drugih tkivih, ki jih povzroča krvavitev), visoka raven kalcija v krvi, visoka raven sladkorja v krvi, glavobol, nelagodje v trebuhu, porumenelost kože ali oči (zlatenica), prekomerna količina žolčnih snovi v krvi (holestaza), fotosenzibilna reakcija, težave pri uravnavanju ravni glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, sladkor v urinu (glikozurija).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

nenormalna razgradnja rdečih krvničk (hemolitična anemija), nezmožnost pravilnega delovanja kostnega mozga, zmanjšano število belih krvničk (levkopenija, agranulocitoza), hude alergijske reakcije (npr. preobčutljivost), povišan pH zaradi nizke ravni klorida v krvi (porušeno ravnovesje med kislino in bazo, hipokloremična alkaloz), akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost), vnetje trebušne slinavke, lupusu podoben sindrom (bolezensko stanje, ki je podobno sistemskemu eritematoznemu lupusu, pri katerem telo napade človekov lastni imunski sistem), vnetje žil (nekrotizirajoči vaskulitis).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), pomanjkanje krvnih celic (aplastična anemija), poslabšanje vida in očesna bolečina (možna znaka kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali akutnega glavkoma zaprtega zakotja), kožne bolezni, kot so vnetje žil v koži, povečana občutljivost za sončno svetlobo, izpuščaj, pordelost kože, pojav mehurčkov na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, povišana telesna temperatura (možni znaki za multififormni eritem), oslabelost, okvara ledvic.

Nizka raven natrija, ki jo spremljajo simptomi, povezani z možgani ali živci (slabo počutje, progresivna dezorientiranost, pomanjkanje zanimanja ali energije), se pojavi v osamljenih primerih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MicardisPlus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Tableto zdravila MicardisPlus vzemite iz zatesnjenega pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Občasno se lahko zunanji sloj pretisnega omota loči od notranjega sloja med pretisnimi žepki. Če se to zgodi, ni treba storiti ničesar.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo MicardisPlus**

- Učinkovini sta telmisartan in hidroklorotiazid. Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, rdeči železov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) in sorbitol (E420).

Izgled zdravila MicardisPlus in vsebina pakiranja

Tablete zdravila MicardisPlus 80 mg/12,5 mg so rdeče in bele, podolgovate, dvoslojne, z vtisnjenim znakom podjetja in kodno številko 'H8'.

Zdravilo MicardisPlus je na voljo v pretisnih omotih po 14, 28, 56, 84, 98 tablet ali pretisnih omotih za enkratni odmerek po 28 × 1, 30 × 1 ali 90 × 1 tableta.

V vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

in

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

in

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablete telmisartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MicardisPlus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus
3. Kako jemati zdravilo MicardisPlus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MicardisPlus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MicardisPlus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MicardisPlus je kombinacija dveh učinkovin, telmisartana in hidroklorotiazida v eni tableti. Obe učinkovini pomagata uravnavati visok krvni tlak.

- Telmisartan spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo blokatorji receptorjev za angiotenzin II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča, da se krvne žile zožijo, kar zviša krvni tlak. Telmisartan prepreči učinek angiotenzina II, žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.
- Hidroklorotiazid je zdravilo iz skupine tiazidnih diuretikov. Poveča izločanje seča, kar znižuje krvni tlak.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, kar ima lahko včasih za posledico srčni infarkt, popuščanje srca ali odpoved ledvic, možgansko kap ali slepoto. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne pojavijo okvare. Torej je potrebno krvni tlak redno meriti, da bi lahko preverili, ali je v normalnem območju.

Zdravilo MicardisPlus je namenjeno za zdravljenje visokega krvnega tlaka (esencialne hipertenzije) pri odraslih, pri katerih s samim zdravilom MicardisPlus 80 mg/12,5 mg krvnega tlaka ne moremo primerno uravnati ali pri bolnikih, ki jemljejo telmisartan in hidroklorotiazid posebej in imajo ustaljen krvni tlak.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus

Ne jemljite zdravila MicardisPlus

- če ste alergični na telmisartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na hidroklorotiazid ali katero koli drugo sulfonamidno zdravilo;
- če ste noseči več kot 3 mesece (zdravilo MicardisPlus se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti – glejte poglavje o nosečnosti);
- če imate hude jetrne težave, kot sta holestaza ali zapora žolčevoda (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika), ali katero koli drugo hudo jetrno bolezen;

- če imate hudo ledvično bolezen ali anurijo (manj kot 100 ml urina na dan),
- če vaš zdravnik odkrije, da imate nizko raven kalija ali visoko raven kalcija v krvi in da tega stanja zdravljenje ne izboljša;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden boste vzeli zdravilo MicardisPlus.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila MicardisPlus se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kdaj koli imeli katero koli od naslednjih bolezenskih stanj ali bolezni:

- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode iz telesa), ali pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (tablete za odvajanje vode), diete z majhno vsebnostjo soli, driske, ste bruhal ali imeli hemofiltracijo;
- ledvično bolezen ali presaditev ledvice;
- stenozo ledvične arterije (zožitev krvnih žil v eni ali obeh ledvicah);
- jetrno bolezen;
- težave s srcem;
- sladkorno bolezen;
- protin;
- povečano raven aldosterona (zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi);
- sistemski eritematozni lupus (poimenovan tudi »lupus« ali »SLE«), bolezen, pri kateri telesni imunski sistem napade telo;
- učinkovina hidroklorotiazid lahko povzroči neobičajno reakcijo, katere posledica sta poslabšan vid in očesna bolečina. Oba sta lahko tudi simptoma kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali zvišanega očesnega tlaka, ki se pojavita nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila MicardisPlus. Brez zdravljenja lahko pride do trajne okvare vida;
- če ste imeli kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila MicardisPlus zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.

Pred začetkom jemanja zdravila MicardisPlus se posvetujte z zdravnikom:

- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo;
 - aliskiren.
 Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi informacije pod naslovom »Ne jemljite zdravila MicardisPlus«.
- če jemljete digoksin;
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila MicardisPlus pojavita kakršna koli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila MicardisPlus pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila MicardisPlus sami od sebe.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila MicardisPlus ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti in ga ne smete jemati, če ste noseči več kot 3 mesece, ker lahko v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Zdravljenje s hidroklorotiazidom lahko povzroči neravnovesje elektrolitov v telesu. Značilni simptomi neravnovesja tekočine ali elektrolitov so suha usta, šibkost, brezvoljnost, dremavost, nemir, mišična bolečina ali krči, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, utrujene mišice in nenormalno hitro bitje srca (več kot 100 utripov na minuto). Če opazite kateri koli pojav od naštetih, obvestite svojega zdravnika.

Svojega zdravnika prav tako obvestite, če se poveča občutljivost kože na sončne žarke in se znaki sončnih opeklin (rdečica, srbenje, otekline, mehurji) pojavijo prej kot običajno.

Če boste operirani ali boste dobili anestetike, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo MicardisPlus.

Zdravilo MicardisPlus lahko pri črni rasi manj učinkovito znižuje krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila MicardisPlus pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo MicardisPlus

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našeta zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom MicardisPlus:

- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije;
- zdravila, ki jih povezujejo z znižanjem krvne ravni kalija (hipokaliemijo), kot so drugi diuretiki (tablete za odvajanje vode), odvajala (npr. ricinusovo olje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (antimikotik), karbenoksolon (zdravilo za zdravljenje razjed v ustih), natrijev penicilin G (antibiotik) in salicilna kislina in njeni derivati;
- jodirano kontrastno sredstvo, ki se uporablja pri slikovnih preiskavah;
- zdravila, ki lahko povečajo raven kalija v krvi, kot so diuretiki, ki zadržujejo kalij; dodatki kalija, nadomestki soli s kalijem, zaviralci ACE, ciklosporin (imunosupresivno zdravilo) in druga zdravila, na primer natrijev heparinat (antikoagulacijsko zdravilo);
- zdravila, na delovanje katerih vpliva sprememba ravni kalija v krvi, kot so zdravila za srce (npr. digoksin) ali zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. kinidin, disopiramid, amiodaron, sotalol), zdravila za zdravljenje duševnih motenj (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) in nekatera druga zdravila, na primer nekateri antibiotiki (npr. sparfloksacin, pentamidin) ali nekatera zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (npr. terfenadin);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (insulini ali peroralna zdravila, kot je metformin);
- holestiramin in kolestipol, zdravili za znižanje ravni maščob v krvi;
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot je noradrenalin;
- zdravila, ki sproščajo mišice, kot je tubokurarin;
- nadomestki kalcija in/ali nadomestki vitamina D;
- antiholinergična zdravila (zdravila za zdravljenje različnih obolenj, na primer krčev v prebavilih, krčev sečnega mehurja, astme, potovalne slabosti, mišičnih krčev, Parkinsonove bolezni, in za uporabo pri anesteziji), kot sta atropin in biperiden;
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, s katerim zdravijo ali preprečujejo tudi nekatere bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, kortikosteroidi, protibolečinska zdravila (kot so nesteroidni antirevmatiki [NSAR]), zdravila za zdravljenje raka, protina ali artritisa;
- zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila MicardisPlus« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«);
- digoksin.

Zdravilo MicardisPlus lahko poveča učinek znižanja krvnega tlaka drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil z možnim antihipertenzivnim učinkom (npr. baklofen, amifostin). Poleg tega lahko nizek krvni tlak dodatno znižajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi. Ta učinek boste opazili kot omotico med vstajanjem. Z zdravnikom se morate posvetovati, ali je treba med jemanjem zdravila MicardisPlus prilagoditi odmere vašega drugega zdravila.

Učinek zdravila MicardisPlus se lahko zmanjša, če jemljete NSAR (nesteroidne antirevmatike, npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen).

Zdravilo MicardisPlus skupaj s hrano in alkoholom

Zdravilo MicardisPlus lahko jemljete s hrano ali na tešče.

Izogibajte se pitju alkohola, dokler se o tem ne pogovorite s svojim zdravnikom. Alkohol vam lahko dodatno zniža krvni tlak ali poveča verjetnost, da boste omotični ali se počutili slabotno.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo MicardisPlus prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj, ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila MicardisPlus jemljete drugo zdravilo. Zdravila MicardisPlus med nosečnostjo ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila MicardisPlus ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so med zdravljenjem z zdravilom MicardisPlus omotični, omedlijo ali pa se počutijo, kot da se vse okrog njih vrti. Če se kateri koli od teh učinkov pojavi pri vas, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje mlečni sladkor (laktozo)

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo MicardisPlus vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 338 mg sorbitola v eni tableti. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete ali dobite to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo MicardisPlus

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Poskusite tablete jemati vsak dan ob isti uri.

Zdravilo MicardisPlus lahko jemljete s hrano ali brez. Tablete morate pogoltniti cele z nekaj vode ali brezalkoholne pijače. Zdravilo MicardisPlus morate jemati vsak dan, dokler vam ga bo zdravnik predpisoval.

Če imate motnje v delovanju jeter, običajni odmerek ne sme prekoračiti 40 mg telmisartana enkrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila MicardisPlus, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, se lahko pojavijo simptomi, kot so nizek krvni tlak in pospešen srčni utrip. V poročilih navajajo še počasen srčni utrip, omotico, bruhanje in zmanjšano ledvično delovanje, tudi ledvično odpoved. Zaradi hidroklorotiazida v zdravilu se lahko znatno znižata krvni

tlak in raven kalija v krvi, kar lahko povzroči siljenje na bruhanje, zaspanost in mišične krče in/ali neenakomerno bitje srca v povezavi s sočasno uporabo zdravil, na primer digitalisa ali nekaterih zdravil za zdravljenje aritmije. Nemudoma morate poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo MicardisPlus

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, naj vas ne skrbi. Vzemite ga takoj, ko se spomnite, in z jemanjem nadaljujte kot običajno. Če tablete ves dan ne vzamete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. *Ne* vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnje odmerke.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa* (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«), je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva, hitro otekanje kože in sluznice (angioedem, vključno s smrtnim izidom), mehurje in luščenje vrhnjega kožnega sloja (toksična epidermalna nekroliza); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) ali zelo redki (toksična epidermalna nekroliza; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Kljub temu, da so povečano pojavnost opazili pri samostojni uporabi telmisartana, je med jemanjem zdravila MicardisPlus ni možno izključiti.

Možni neželeni učinki zdravila MicardisPlus so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

omotica.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

znižana raven kalija v krvi, tesnoba, omedlevanje (sinkopa), ščemenje, mravljinca (parestezija), vrtoglavica, hiter srčni utrip (tahikardija), motnje srčnega ritma, nizek krvni tlak, nenadno znižanje krvnega tlaka med vstajanjem, zasoplost (dispneja), driska, suha usta, napenjanje, bolečina v hrbtu, mišični krč, bolečina v mišicah, erektilna disfunkcija (nezmožnost erekcije ali vzdrževanja erekcije), bolečina v prsnem košu, povečana raven sečne kisline v krvi.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

vnetje dihalnih poti do pljuč (bronhitis), vnetje grla, vnetje sinusov, povečana raven sečne kisline, nizka raven natrija, občutek žalosti (depresija), težave z uspavanjem (nespečnost), motnje spanja, okvare vida, zamegljen vid, težave z dihanjem, trebušna bolečina, zaprtje, občutek napihnjenosti (dispepsija), slabo počutje (bruhanje), želodčno vnetje (gastritis), motnje v delovanju jeter (pri japonskih bolnikih obstaja večja verjetnost pojavljanja tega neželenega učinka), rdečica na koži (eritem), alergijske reakcije, na primer srbenje ali izpuščaj; povečano znojenje, koprivnica (urtikarija), bolečine v sklepih (artralgija) in v okončinah (bolečina v nogah), mišični krči, aktiviranje ali poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa (bolezni, pri kateri telo napade človekov lastni imunski sistem, kar povzroči bolečine v sklepih, kožne izpuščaje in vročino), gripi podobna bolezen, bolečina, zvišane ravni kreatinina, jetrnih encimov ali kreatin-fosfokinaze v krvi.

Neželeni učinki, o katerih so poročali za eno od posameznih sestavin, se lahko pojavijo tudi pri zdravilu MicardisPlus, četudi jih v kliničnem preskušanju tega zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužba zgornjih dihal (npr. vneto grlo, vnetje sinusov, prehlad), okužbe sečil, okužba mehurja, pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija, počasen srčni utrip (bradikardija), kašelj, ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved; oslabelost.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

majhno število trombocitov (trombocitopenija), povečano število nekaterih belih krvničk (eozinofilija), resne alergijske reakcije (npr. preobčutljivost, anafilaktična reakcija), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), zaspanost, želodčne težave, ekcem (kožna bolezen), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, bolečina v kitah (simptomi, podobni kot pri vnetju kit), znižana raven hemoglobina (krvne beljakovine).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

progresivno brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen).**

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

* Morebiti gre za naključje ali pa je pojav povezan z mehanizmom, ki še ni znan.

** Poročali so o primerih progresivnega brazgotinjenja pljučnega tkiva med jemanjem telmisartana, vendar ni znano, ali je vzrok telmisartan.

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zvišana raven maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

slabost (navzea), nizka raven magnezija v krvi, zmanjšan apetit.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

akutna odpoved ledvic.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

majhno število trombocitov (trombocitopenija), kar poveča tveganje za krvavitve ali nastanek modric (majhne vijoličnordeče lise na koži ali drugih tkivih, ki jih povzroča krvavitev), visoka raven kalcija v krvi, visoka raven sladkorja v krvi, glavobol, nelagodje v trebuhu, porumenelost kože ali oči (zlatenica), prekomerna količina žolčnih snovi v krvi (holestaza), fotosenzibilna reakcija, težave pri uravnavanju ravni glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, sladkor v urinu (glikozurija).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

nenormalna razgradnja rdečih krvničk (hemolitična anemija), nezmožnost pravilnega delovanja kostnega mozga, zmanjšano število belih krvničk (levkopenija, agranulocitoza), hude alergijske reakcije (npr. preobčutljivost), povišan pH zaradi nizke ravni klorida v krvi (porušeno ravnovesje med kislino in bazo, hipokloremična alkaloz), akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost), vnetje trebušne slinavke, lupusu podoben sindrom (bolezensko stanje, ki je podobno sistemskemu eritematoznemu lupusu, pri katerem telo napade človekov lastni imunski sistem), vnetje žil (nekrotizirajoči vaskulitis).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), pomanjkanje krvnih celic (aplastična anemija), poslabšanje vida in očesna bolečina (možna znaka kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali akutnega glavkoma zaprtega zakotja), kožne bolezni, kot so vnetje žil v koži, povečana občutljivost za sončno svetlobo, izpuščaj, pordelost kože, pojav mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, povišana telesna temperatura (možni znaki za multififormni eritem), oslabelost, okvara ledvic.

Nizka raven natrija, ki jo spremljajo simptomi, povezani z možgani ali živci (slabo počutje, progresivna dezorientiranost, pomanjkanje zanimanja ali energije), se pojavi v osamljenih primerih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MicardisPlus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Tableto zdravila MicardisPlus vzemite iz zatesnjenega pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Občasno se lahko zunanji sloj pretisnega omota loči od notranjega sloja med pretisnimi žepki. Če se to zgodi, ni treba storiti ničesar.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo MicardisPlus**

- Učinkovini sta telmisartan in hidroklorotiazid.
Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, rumeni železov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) in sorbitol (E420).

Izgled zdravila MicardisPlus in vsebina pakiranja

Tablete zdravila MicardisPlus 80 mg/25 mg so rumene in bele, podolgovate, dvoslojne, z vtisnjenim znakom podjetja in kodno številko 'H9'.

Zdravilo MicardisPlus je na voljo v pretisnih omotih po 14, 28, 56, 98 tablet ali pretisnih omotih za enkratni odmerek po 28 × 1, 30 × 1 ali 90 × 1 tableta.

V vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

in

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

in

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.