

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (telmisartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества с известно действие

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 112 mg лактоза монохидрат, които са еквивалентни на 107 mg лактоза, безводна.

Всяка таблетка съдържа 169 mg сорбитол (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 112 mg лактоза монохидрат, които са еквивалентни на 107 mg лактоза, безводна.

Всяка таблетка съдържа 338 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки

Червено-бяла, продълговата, двуслойна таблетка (5,2 mm) с гравирен фирмен знак и код 'H4'.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки

Червено-бяла, продълговата, двуслойна таблетка (6,2 mm) с гравирен фирмен знак и код 'H8'.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт MicardisPlus с фиксирани дози (40 mg телмисартан/12,5 mg хидрохлоротиазид (HCTZ) и 80 mg телмисартан/12,5 mg HCTZ)) е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно при лечение с телмисартан, прилаган самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози трябва да се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно при лечение с телмисартан, прилаган самостоятелно. Преди да се премине към комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози, е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към прием на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg може да се прилага един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Micardis 40 mg.
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg може да се прилага един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Micardis 80 mg.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е ограничен, но не предполага нежелани ефекти върху бъбреците и не се счита за необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се периодично проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане MicardisPlus трябва да се прилага с повишено внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно. Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MicardisPlus при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Употребата на MicardisPlus при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

Таблетките MicardisPlus са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се поглъщат цели с течност. MicardisPlus може да се приема със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

MicardisPlus трябва да се съхранява в запечатания блистер поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди приложение (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други сулфонамидни производни (тъй като HCTZ е лекарствен продукт, който е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.

- Тежка степен на чернодробно увреждане.
- Тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия.
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Съпътстващата употреба на телмисартан/HCTZ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Телмисартан/HCTZ не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс на телмисартан.

Освен това, телмисартан/HCTZ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да доведат до чернодробна кома. Няма клиничен опит с телмисартан/HCTZ при пациенти с чернодробно увреждане.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Телмисартан/HCTZ не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчен опит по отношение на приложението на телмисартан/HCTZ при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Има ограничен опит от употребата на телмисартан/HCTZ при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се появи азотемия, свързана с тиазидния диуретик.

Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Пациенти с хиповолемия и/или натриев дефицит

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с намален обем на циркулиращата кръв и/или натриев дефицит при мощна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния, особено намален обем на циркулиращата кръв и/или натриев дефицит трябва да бъдат коригирани преди приложение на MicardisPlus.

При употреба на HCTZ са наблюдавани изолирани случаи на хипонатриемия, придружена с неврологични симптоми (гадене, прогресивна дезориентация, апатия).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, е било свързано с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан/HCTZ не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това при пациенти с диабет на терапия с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и лечение с телмисартан може да настъпи хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обмисли проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарствени продукти, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Терапията с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите. Все пак при дозата 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в лекарствения продукт, се съобщава, че тези ефекти са минимални или липсват.

При някои пациенти на тиазидна терапия може да възникне хиперурикемия или да се провокира поява на клинично изявена подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се извършва периодично проследяване на нивата на електролитите в серума.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните признаци на водно-електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, астения, летаргия, сънливост, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- Хипокалиемия

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна

цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат недостатъчно количество електролити през устата, и при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (adrenocorticotrophic hormone, АСТН) (вж. точка 4.5).

- **Хиперкалиемия**

В противоположния случай може да възникне хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на лекарствения продукт) към ангиотензин II (AT₁) рецепторите. Макар че не е документирана клинично значима хиперкалиемия при лечение с телмисартан/НСТЗ, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или соли заместители, съдържащи калий, трябва да се прилагат внимателно по време на лечение с телмисартан/НСТЗ (вж. точка 4.5).

- **Хипохлоремична алкалоза**

Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите може да намалят екскрецията на калций с урината и да доведат до преходно и леко увеличаване на серумния калций при липса на установени нарушения на калциевия метаболизъм. Значимата хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведат изследвания на паратиреоидната функция, трябва да се преустанови приемът на тиазиди.

- **Хипомагнезиемия**

Доказано е, че тиазидите увеличават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както при всички други ангиотензин II рецепторни блокери, телмисартан е очевидно по-малко ефективен по отношение на понижаването на кръвното налягане при пациенти от афроамерикански произход, отколкото при другите раси, вероятно поради това, че в популацията от афроамерикански произход с хипертония, състоянията на ниско рениново ниво се срещат по-често.

Исхемична болест на сърцето

Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Общи

Реакции на свръхчувствителност към НСТЗ може да възникнат при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес при употреба на тиазидни диуретици, включително НСТЗ.

Има съобщени случаи на реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се спиране на лечението, ако възникне реакция на фоточувствителност по време на лечението. Ако се счита за необходимо приложението на диуретика да се започне отново, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Хороидален излив, късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителната острота или очна болка и обикновено възникват в рамките на часове до седмици от началото на приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба

на зрението. Първичното лечение се състои в преустановяване на приема на хидрохлоротиазид възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налагане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза НСТЗ (вж. точка 4.8). Фотосенсибилизиращите ефекти на НСТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи НСТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция - подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Може да се наложи и преразглеждане на употребата на НСТЗ при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, треска, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да се спре приемът на MicardisPlus и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните блокери. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с телмисартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Лактоза

Всяка таблетка съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Сорбитол

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки съдържа 169 mg сорбитол във всяка таблетка.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки съдържа 338 mg сорбитол във всяка таблетка. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Натрий

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

При съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим се съобщава за обратими повишения на серумните концентрации на литий и прояви на токсичност. Съобщава се за редки случаи и при приложение на ангиотензин II рецепторни блокери (включително телмисартан/НСТЗ). Едновременното приложение на литий и телмисартан/НСТЗ не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий по време на съпътстващото приложение.

Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и нейните производни).

Ако тези вещества трябва да бъдат предписани с комбинацията телмисартан-НСТЗ, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на НСТЗ върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Йодирани контрастни продукти

При дехидратация вследствие на приема на диуретици съществува повишен риск от остра функционална бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йодирани контрастни продукти. Необходима е рехидратация преди приложение на йодиран продукт.

Лекарствени продукти, които може да повишат нивата на калий или да индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти трябва да бъдат предписани с комбинацията телмисартан-НСТЗ, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на ренин-ангиотензиновата система, съпътстващата употреба на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумните нива на калий

Препоръчва се периодично проследяване на серумните нива на калий и ЕКГ, когато телмисартан/НСТЗ се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумните нива на калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични средства) и следните лекарствени продукти, предизвикващи *torsades de pointes* (включващи някои антиаритмични средства), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsades de pointes*:

- клас Ia антиаритмични средства (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични средства (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотични средства (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиоприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин, прилаган интравенозно, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин, прилаган интравенозно)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Дигоксин

При едновременно приложение на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49 %) и на най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При

започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни средства

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данни от клинични изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Метформин трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с НСТЗ.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на НСТЗ се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина при противовъзпалителни дозови режими, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намалят диуретичните, натриуретичните и антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици и антихипертензивните ефекти на ангиотензин II рецепторните блокери.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери и средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно добре хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това.

В едно проучване едновременното приложение на телмисартан и рамиприл води до увеличаване на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадrenalин)

Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (например тубокурарин)

НСТЗ може да потенцира ефекта на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура.

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (например пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като НСТЗ може да повиши нивото на пикочната киселина в серума. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да бъдат предписани калциеви добавки или калций-съхраняващи лекарствени продукти (например терапия с витамин D), трябва да се проследяват серумните нива на калций и дозата на калция да се коригира съответно.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичния ефект на бета-блокерите и диазоксид.

Антихолинергичните средства (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантадин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантадин.

Цитотоксични средства (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде утежнена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни блокери през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни от употребата на телмисартан/HCTZ при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни блокери, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Когато е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни блокери през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни блокери през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни блокери, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Има ограничен опит с HCTZ по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на HCTZ, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната пропускливост и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан/HCTZ в периода на кърмене, телмисартан/HCTZ не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на телмисартан/HCTZ в периода на кърмене не се препоръчва. Ако телмисартан/HCTZ се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора с комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози или с отделните компоненти.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и HCTZ върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MicardisPlus може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. При антихипертензивна терапия, като телмисартан/HCTZ, понякога могат да се проявят замаяност, синкоп или вертиго.

Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни задачи, като шофиране или работа с машини, при поява на такива нежелани събития.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция е замаяност. Сериозен ангиоедем може да възникне рядко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан/HCTZ, е сравнима с тази при самостоятелна употреба на телмисартан в рандомизирани контролирани изпитвания, включващи 1 471 пациенти, рандомизирани да получават телмисартан плюс HCTZ (835) или телмисартан самостоятелно (636). Не е установена връзка между дозата и нежеланите реакции и те не показват зависимост от пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при всички клинични изпитвания и възникващи по-често ($p \leq 0,05$) при употреба на телмисартан плюс HCTZ, отколкото при плацебо, са показани по-долу по системо-органен клас. По време на лечението с телмисартан/HCTZ може да се появят

нежелани реакции, за които е известно, че възникват при самостоятелно приложение на всеки компонент, но които не са наблюдавани при клиничните изпитвания.

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при употреба на един от отделните компоненти, може да са потенциални нежелани реакции при употреба на MicardisPlus, дори да не са наблюдавани при клиничните изпитвания на този продукт.

Нежеланите реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (по MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		MicardisPlus	Телмисартан ^a	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Сепсис, включително с летален изход		редки ²	
	Бронхит	редки		
	Фарингит	редки		
	Синузит	редки		
	Инфекция на горните дихателни пътища		нечести	
	Инфекция на пикочните пътища		нечести	
	Цистит		нечести	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			с неизвестна честота ²
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		нечести	
	Еозинофилия		редки	
	Тромбоцитопения		редки	редки
	Тромбоцитопенична пурпура			редки
	Апластична анемия			с неизвестна честота
	Хемолитична анемия			много редки
	Костномозъчна недостатъчност			много редки
	Левкопения			много редки
	Агранулоцитоза			много редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция		редки	
	Свръхчувствителност		редки	много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	нечести		много чести
	Хиперурикемия	редки		чести
	Хипонатриемия	редки	редки	чести
	Хиперкалиемия		нечести	
	Хипогликемия (при		редки	

	пациенти с диабет)			
	Хипомагнезиемия			чести
	Хиперкалциемия			редки
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Понижен апетит			чести
	Хиперлипидемия			много чести
	Хипергликемия			редки
	Недостатъчен контрол на захарния диабет			редки
Психични нарушения	Безпокойство	нечести	редки	
	Депресия	редки	нечести	редки
	Безсъние	редки	нечести	
	Нарушения на съня	редки		редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	чести		редки
	Синкоп	нечести	нечести	
	Парестезия	нечести		редки
	Сънливост		редки	
Нарушения на очите	Главоболие			редки
	Увреждане на зрението	редки	редки	редки
	Замъглено виждане	редки		
	Остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Хороидален излив			с неизвестна честота
	Вертиго	нечести	нечести	
Сърдечни нарушения	Тахикардия	нечести	редки	
	Аритмии	нечести		редки
	Брадикардия		нечести	
Съдови нарушения	Хипотония	нечести	нечести	
	Ортостатична хипотония	нечести	нечести	чести
	Некротизиращ васкулит			много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	нечести	нечести	
	Респираторен дистрес	редки		много редки
	Пневмонит	редки		много редки
	Белодробен оток	редки		много редки
	Кашлица		нечести	
	Интерстициална белодробна болест		много редки ^{1,2}	
	Остръ респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)			много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	нечести	нечести	чести
	Сухота в устата	нечести	редки	
	Флатуленция	нечести	нечести	
	Коремна болка	редки	нечести	
	Запек	редки		редки
	Диспепсия	редки	нечести	
	Повръщане	редки	нечести	чести
	Гастрит	редки		
	Коремна дискомфорт		редки	редки
	Гадене			чести
	Панкреатит			много редки
Хепатобилиарни	Абнормна чернодробна	редки ²	редки ²	

нарушения	функция/ чернодробно нарушение			
	Жълтеница			редки
	Холестаза			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем (включително с летален изход)	редки	редки	
	Еритем	редки	редки	
	Пруритус	редки	нечести	
	Обрив	редки	нечести	чести
	Хиперхидроза	редки	нечести	
	Уртикария	редки	редки	чести
	Екзема		редки	
	Лекарствен обрив		редки	
	Токсичен кожен обрив		редки	
	Лупус-подобен синдром			много редки
	Реакция на фоточувствителност			редки
	Токсична епидермална некролиза			много редки
				с неизвестна честота
	Еритема мултиформе			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	нечести	нечести	
	Мускулни спазми (крампи в крака)	нечести	нечести	с неизвестна честота
	Миалгия	нечести	нечести	
	Артралгия	редки	редки	
	Болка в крайник (болка в крака)	редки	редки	
	Болки в сухожилията (тендинит-подобни симптоми)		редки	
	Системен лупус еритематодес	редки ¹		много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане		нечести	с неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност		нечести	нечести
	Глюкозурия			редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош	нечести	нечести	
	Грипоподобно заболяване	редки	редки	
	Болка	редки		
	Астения (слабост)		нечести	с неизвестна честота
	Пирексия			с неизвестна честота
Изследвания	Повишена пикочна киселина в кръвта	нечести	редки	
	Повишен креатинин в кръвта	редки	нечести	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	редки	редки	
	Повишени чернодробни	редки	редки	

	ензими			
	Понижен хемоглобин		редки	

¹ На базата на постмаркетинговия опит

² За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

^a Нежеланите реакции възникват с подобна честота при пациентите на плацебо, и пациентите, лекувани с телмисартан. Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4 %), обикновено е сравнима с тази при плацебо (43,9 %) при плацебо-контролирани изпитвания. Изброените по-горе нежелани реакции са натрупани от всички клинични изпитвания при пациенти, лекувани с телмисартан при хипертония, или при пациенти на 50 или повече години с повишен риск от сърдечносъдови събития.

Описание на избрани нежелани реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от постмаркетинговия опит с телмисартан възникват при пациенти от японски произход. При пациентите от японски произход съществува по-голяма вероятност да получат такива нежелани реакции.

Сепсис

В изпитването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при лечение с телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени от постмаркетинговия опит във времева връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между HCTZ и HMPK (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Интестинален ангиоедем

Съобщени са случаи на интестинален ангиоедем след употреба на ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Има налична ограничена информация за телмисартан по отношение на предозирането при хора. Не е установено до каква степен HCTZ се отделя при хемодиализа.

Симптоми

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия. Съобщава се също за брадикардия, замаяност, повръщане, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с HCTZ се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани със съпътстващата употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

Телмисартан не се отстранява чрез хемофилтрация и не се диализира. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овладяването зависи от изминалото време след приема и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да е от полза при лечението на предозиране. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, АТС код: C09DA07

MicardisPlus е комбинация от ангиотензин II рецепторен блокер – телмисартан, и тиазиден диуретик – хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, което води до понижаване на кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото самостоятелното приложение на всеки компонент. MicardisPlus, приеман веднъж дневно, води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в терапевтичния дозов диапазон.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер подтип 1 (AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива се повишават от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон се понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

Доза 80 mg телмисартан, приложена на здрави доброволци, почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа и все още е измерим до 48 часа.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е известен напълно. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлорид в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на HCTZ намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава секрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и на загубата на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че чрез блокирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система едновременно приложение на телмисартан има тенденция да води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, свързана с тези диуретици. При приложение на HCTZ началото на диурезата е след 2 часа и пиков ефект възниква след около 4 часа, докато действието се запазва в продължение на приблизително 6-12 часа.

Фармакодинамични ефекти

Лечение на есенциална хипертония

След първата доза телмисартан се наблюдава постепенна поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максимално понижаване на кръвното налягане се достига обикновено 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След прием на дозата антихипертензивният ефект се задържа повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващата доза, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации е постоянно над 80 % след прием на дози 40 mg и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното, и диастолното кръвно налягане, без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на средства, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението за период от няколко дни, без данни за ребаунд хипертоничен ефект.

Честотата на суха кашлица е значително по-малка при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични изпитвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова профилактика

ONTARGET (Текущо глобално изпитване на крайна точка при лечение с телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) сравнява ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовите резултати при 25 620 пациенти на възраст 55 години или по-възрастни с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходна исхемична атака, периферно артериално заболяване или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на органите (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от възникване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n = 8 542); рамиприл 10 mg (n = 8 576) или комбинацията от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n = 8 502), с последващо средно време на наблюдение 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл при намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7 %) и рамиприл (16,5 %). Коефициентът на риск за телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5 % ДИ 0,93-1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при граница 1,13). Процентът на случаите на смъртност по всякаква причина е съответно 11,6 % и 11,8 % сред пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна точка „Сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт“ [0,99 (97,5 % ДИ 0,90-1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (Проучване за оценка на сърдечните резултати при профилактика (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study)), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

При проучването TRANSCEND пациенти с непоносимост към ACE-инхибитори, със сходни критерии за включване както проучването ONTARGET, са рандомизирани на лечение с телмисартан 80 mg (n = 2 954) или плацебо (n = 2 972), като и двете лекарства са прилагани в допълнение към стандартните грижи. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се открива статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка „Сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност“ [15,7 % в групата на телмисартан и 17,0 % в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95 % ДИ 0,81-1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична съставна крайна точка „Сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт“ [0,87 (95 % ДИ 0,76-1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03; 95 % ДИ 0,85-1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато хипотония се съобщава по-често при телмисартан.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо рамиприл или телмисартан самостоятелно. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинацията. Освен това има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в групата с комбинацията. Поради тази причина употребата на комбинацията от телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В изпитването „Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт“ ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт, се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70 % спрямо 0,49 % [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00-2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите, приемащи плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14-3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан, може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

Две големи рандомизирани контролирани изпитвания – ONTARGET (Текущо глобално изпитване на крайна точка при лечение с телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)), проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружена с данни за увреждане на ефекторни органи. За по-подробна информация вижте „Сърдечно-съдова профилактика“ по-горе.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично изпитване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren

Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с HCTZ намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

Към момента ефектите на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози телмисартан/HCTZ върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост не са известни.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между HCTZ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на HCTZ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95 % ДИ: 1,23-1,35) при БКК и 3,98 (95 % ДИ: 3,68-4,31) при СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както при БКК, така и при СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рак на устните (СКК) и експозиция на HCTZ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95 % ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) при висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) при най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MicardisPlus във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Оказва се, че едновременното приложение на HCTZ и телмисартан при здрави лица не повлиява фармакокинетиката на нито едно от веществата.

Абсорбция

Телмисартан: След перорално приложение пикови концентрации на телмисартан се постигат 0,5-1,5 часа след приема. Абсолютната бионаличност на телмисартан при дози 40 mg и 160 mg е съответно 42 % и 58 %. Храната леко намалява бионаличността на телмисартан като намаляването на площта под кривата (area under the curve, AUC) плазмена концентрация-време е около 6 % при прием на таблетка 40 mg и около 19 % след прием на доза 160 mg. Три часа след приложението плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет на гладно или с храна. Не се очаква лекото намаляване на AUC да предизвика намаляване на терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значимо в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: След перорално приложение на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози пикови концентрации на HCTZ се постигат приблизително 1,0-3,0 часа след приема. Абсолютната бионаличност на базата на кумулативната бъбречна екскреция на HCTZ е около 60 %.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5%), главно с албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Привидният обем на разпределение на телмисартан е около 500 литра, което показва допълнително тъканно свързване.

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е 64 %, а привидният му обем на разпределение е $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация, като образува фармакологично неактивен ацилглюкуронид. Глюкуронидът на изходното съединение е единственият метаболит, идентифициран при хора. След единична доза телмисартан, белязан с радиоактивен въглерод (^{14}C), глюкуронидът представлява приблизително 11 % от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C -белязан телмисартан, по-голямата част от приложената доза (> 97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Общият плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е > 1 500 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е > 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира почти изцяло в непроменен вид в урината. Около 60 % от пероралната доза се елиминира в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250-300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на хидрохлоротиазид е 10-15 часа.

Линейност/нелинейност

Телмисартан: Фармакокинетиката на перорално приложен телмисартан при дози от 20-160 mg е нелинейна с повече от пропорционално повишение на плазмените концентрации ($C_{\max}$ и AUC) при повишаване на дозите. Телмисартан не кумулира значимо в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Фармакокинетика при специфични популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2-3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните изпитвания, обаче, при жени не се установяват значими повишения в отговора по отношение на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага коригиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени концентрации на HCTZ, отколкото при мъже. Това не се счита за клинично значимо.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациенти с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмения протеин и не може да бъде отстранен чрез диализа. При пациенти с бъбречно увреждане елиминационният полуживот не е променен. При пациенти с нарушени бъбречни функции скоростта на елиминиране на HCTZ е намалена. В едно типично проучване при пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min елиминационният полуживот на HCTZ се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100 %. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, проведени при едновременно приложение на телмисартан и HCTZ при нормотензивни плъхове и кучета при дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, не са установени допълнителни находки, различни от вече наблюдаваните при самостоятелно приложение на всяко от двете вещества. Оказва се, че наблюдаваните токсикологични находки нямат отношение към терапевтичната употреба при хора.

Токсикологичните находки, добре познати също и от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери са: намаляване на показателите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишени нива на уреен азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групово настаняване на животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Телмисартан не показва данни за мутагенност и съответна кластогенна активност при изпитвания *in vitro* и за канцерогенност при плъхове и мишки. Проучванията с HCTZ показват несигурни данни за генотоксичност или канцерогенни ефекти при някои експериментални модели.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вижте точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте
Меглумин
Микрокристална целулоза
Повидон (K25)
Червен железен оксид (E172)
Натриев хидроксид
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Сорбитол (E420)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий (PA/Al/PVC/Al или PA/PA/Al/PVC/Al). Един блистер съдържа 7 или 10 таблетки.

Видове опаковки:

- блистер с 14, 28, 56, 84 или 98 таблетки или
- перфорирани блистери с единични дози, с 28 × 1, 30 × 1 или 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

MicardisPlus трябва да се съхранява в запечатаните блистери поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди приложение.

Понякога се наблюдава отделяне на външния слой на блистера от вътрешния слой между гнездата на блистера. В такъв случай не е необходимо да се предприемат никакви действия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 април 2002 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 99 mg лактоза монохидрат, които са еквивалентни на 94 mg лактоза, безводна.

Всяка таблетка съдържа 338 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Жълто-бяла, продълговата таблетка (6,2 mm) с гравирен фирмен знак и код 'H9'.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт MicardisPlus с фиксирани дози (80 mg телмисартан/25 mg хидрохлоротиазид (HCTZ)) е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно при лечение с MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан/12,5 mg HCTZ), или при възрастни, които са стабилизирани преди това с телмисартан и HCTZ, приемани отделно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози трябва да се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно при лечение с телмисартан, прилаган самостоятелно. Преди да се премине към комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози, е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към прием на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg може да се прилага един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с MicardisPlus 80 mg/12,5 mg или при пациенти, които са стабилизирани преди това с телмисартан и HCTZ, приемани отделно.

MicardisPlus се предлага още и със съдържание на активните вещества в дозова единица 40 mg/12,5 mg и 80 mg/12,5 mg.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е ограничен, но не предполага нежелани ефекти върху бъбреците и не се счита за необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се периодически проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане MicardisPlus трябва да се прилага с повишено внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно. Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MicardisPlus при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Употребата на MicardisPlus при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

Таблетките MicardisPlus са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се поглъщат цели с течност. MicardisPlus може да се приема със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

MicardisPlus трябва да се съхранява в запечатания блистер поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди приложение (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други сулфонамидни производни (тъй като HCTZ е лекарствен продукт, който е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежка степен на чернодробно увреждане.
- Тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия.
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Съпътстващата употреба на телмисартан/HCTZ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Телмисартан/HCTZ не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс на телмисартан.

Освен това, телмисартан/HCTZ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да доведат до чернодробна кома. Няма клиничен опит с телмисартан/HCTZ при пациенти с чернодробно увреждане.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Телмисартан/HCTZ не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчен опит по отношение на приложението на телмисартан/HCTZ при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Има ограничен опит от употребата на телмисартан/HCTZ при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане, поради което се препоръчва периодически проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се появи азотемия, свързана с тиазидния диуретик.

Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Пациенти с хиповолемия и/или натриев дефицит

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с намален обем на циркулиращата кръв и/или натриев дефицит при мощна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния, особено намален обем на циркулиращата кръв и/или натриев дефицит трябва да бъдат коригирани преди приложение на MicardisPlus.

При употреба на HCTZ са наблюдавани изолирани случаи на хипонатриемия, придружена с неврологични симптоми (гадене, прогресивна дезориентация, апатия).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, е било свързано с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан/HCTZ не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това при пациенти с диабет на терапия с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и лечение с телмисартан може да настъпи хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обмисли проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарствени продукти, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Терапията с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите. Все пак при дозата 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в лекарствения продукт, се съобщава, че тези ефекти са минимални или липсват.

При някои пациенти на тиазидна терапия може да възникне хиперурикемия или да се провокира поява на клинично изявена подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се извършва периодично проследяване на нивата на електролитите в серума.

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните признаци на водно-електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, астения, летаргия, сънливост, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- Хипокалиемия

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат недостатъчно количество електролити през устата, и при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с кортикостероиди или адренотропни хормони (adrenocorticotrophic hormone, АСТН) (вж. точка 4.5).

- Хиперкалиемия

В противоположния случай може да възникне хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на лекарствения продукт) към ангиотензин II (AT₁) рецепторите. Макар че не е документирана клинично значима хиперкалиемия при лечение с телмисартан/HCTZ, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или соли заместители, съдържащи калий, трябва да се прилагат внимателно по време на лечение с телмисартан/HCTZ (вж. точка 4.5).

- Хипохлоремична алкалоза

Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите може да намалят екскрецията на калций с урината и да доведат до преходно и леко увеличаване на серумния калций при липса на установени нарушения на калциевия метаболизъм. Значимата хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведат изследвания на паратиреоидната функция, трябва да се преустанови приемът на тиазиди.

- **Хипомагнезиемия**

Доказано е, че тиазидите увеличават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както при всички други ангиотензин II рецепторни блокери, телмисартан е очевидно по-малко ефективен по отношение на понижаването на кръвното налягане при пациенти от афроамерикански произход, отколкото при другите раси, вероятно поради това, че в популацията от афроамерикански произход с хипертония, състоянията на ниско рениново ниво се срещат по-често.

Исхемична болест на сърцето

Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Общи

Реакции на свръхчувствителност към HCTZ може да възникнат при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес при употреба на тиазидни диуретици, включително HCTZ.

Има съобщени случаи на реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се спиране на лечението, ако възникне реакция на фоточувствителност по време на лечението. Ако се счита за необходимо приложението на диуретика да се започне отново, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Хороидален излив, късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителната острота или очна болка и обикновено възникват в рамките на часове до седмици от началото на приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение се състои в преустановяване на приема на хидрохлоротиазид възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза HCTZ (вж. точка 4.8). Фотосенсибилизиращите ефекти на HCTZ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи HCTZ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на

експозиция - подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Може да се наложи и преразглеждане на употребата на HCTZ при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, треска, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да се спре приемът на MicardisPlus и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните блокери. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с телмисартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Лактоза

Всяка таблетка съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Сорбитол

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки съдържа 338 mg сорбитол във всяка таблетка. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Натрий

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

При съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим се съобщава за обратими повишения на серумните концентрации на литий и прояви на токсичност. Съобщава се за редки случаи и при приложение на ангиотензин II рецепторни блокери (включително телмисартан/HCTZ). Едновременното приложение на литий и телмисартан/HCTZ не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий по време на съпътстващото приложение.

Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и нейните производни).

Ако тези вещества трябва да бъдат предписани с комбинацията телмисартан-HCTZ, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на HCTZ върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Йодирани контрастни продукти

При дехидратация вследствие на приема на диуретици съществува повишен риск от остра функционална бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йодирани контрастни продукти. Необходима е рехидратация преди приложение на йодиран продукт.

Лекарствени продукти, които може да повишат нивата на калий или да индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти трябва да бъдат предписани с комбинацията телмисартан-НСТЗ, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на ренин-ангиотензиновата система, съпътстващата употреба на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумните нива на калий

Препоръчва се периодично проследяване на серумните нива на калий и ЕКГ, когато телмисартан/НСТЗ се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумните нива на калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични средства) и следните лекарствени продукти, предизвикващи *torsades de pointes* (включващи някои антиаритмични средства), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsades de pointes*:

- клас Ia антиаритмични средства (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични средства (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотични средства (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин, прилаган интравенозно, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин, прилаган интравенозно)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Дигоксин

При едновременно приложение на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49 %) и на най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни средства

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данни от клинични изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Метформин трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с HCTZ.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на HCTZ се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина при противовъзпалителни дозови режими, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намалят диуретичните, натриуретичните и антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици и антихипертензивните ефекти на ангиотензин II рецепторните блокери.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери и средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Пациентите трябва да бъдат достатъчно добре хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това.

В едно проучване едновременното приложение на телмисартан и рамиприл води до увеличаване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадреналин)

Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (например тубокурарин)

HCTZ може да потенцира ефекта на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура.

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (например пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като HCTZ може да повиши нивото на пикочната киселина в серума. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да бъдат предписани калциеви добавки или калций-съхраняващи лекарствени продукти (например терапия с витамин D), трябва да се проследяват серумните нива на калций и дозата на калция да се коригира съответно.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичния ефект на бета-блокерите и диазоксид.

Антихолинергичните средства (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантадин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантадин.

Цитотоксични средства (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде утежнена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни блокери през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни от употребата на телмисартан/НСТЗ при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни блокери, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Когато е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни блокери през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни блокери през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни блокери, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Има ограничен опит с НСТЗ по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на НСТЗ, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната пропускливост и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан/НСТЗ в периода на кърмене, телмисартан/НСТЗ не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на телмисартан/НСТЗ в периода на кърмене не се препоръчва. Ако телмисартан/НСТЗ се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора с комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози или с отделните компоненти.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и НСТЗ върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MicardisPlus може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. При антихипертензивна терапия, като телмисартан/НСТЗ, понякога могат да се проявят замаяност, синкоп или вертиго.

Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни задачи, като шофиране или работа с машини, при поява на такива нежелани събития.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция е замаяност. Сериозен ангиоедем може да възникне рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при употреба на MicardisPlus 80 mg/25 mg, е сравнима с тази при употреба на MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Не е установена връзка между дозата и нежеланите реакции и те не показват зависимост от пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при всички клинични изпитвания и възникващи по-често ($p \leq 0,05$) при употреба на телмисартан плюс НСТЗ, отколкото при плацебо, са показани по-долу по системо-органен клас. По време на лечението с телмисартан/НСТЗ може да се появят нежелани реакции, за които е известно, че възникват при самостоятелно приложение на всеки компонент, но които не са наблюдавани при клиничните изпитвания.

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при употреба на един от отделните компоненти, може да са потенциални нежелани реакции при употреба на MicardisPlus, дори да не са наблюдавани при клиничните изпитвания на този продукт.

Нежеланите реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (по MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		MicardisPlus	Телмисартан ^a	Хидрохлоротиазид
Инфекции и инфестации	Сепсис, включително с летален изход		редки ²	
	Бронхит	редки		
	Фарингит	редки		
	Синузит	редки		
	Инфекция на горните дихателни пътища		нечести	
	Инфекция на пикочните пътища		нечести	
	Цистит		нечести	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			с неизвестна честота ²
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		нечести	
	Еозинофилия		редки	
	Тромбоцитопения		редки	редки
	Тромбоцитопенична пурпура			редки
	Апластична анемия			с неизвестна честота
	Хемолитична анемия			много редки
	Костномозъчна недостатъчност			много редки
	Левкопения			много редки
	Агранулоцитоза			много редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция		редки	
	Свръхчувствителност		редки	много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	нечести		много честоти
	Хиперурикемия	редки		чести
	Хипонатриемия	редки	редки	чести
	Хиперкалиемия		нечести	
	Хипогликемия (при пациенти с диабет)		редки	
	Хипомагниемия			чести
	Хиперкалциемия			редки
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Понижен апетит			чести
	Хиперлипидемия			много честоти
	Хипергликемия			редки
	Недостатъчен контрол на захарния диабет			редки
Психични нарушения	Безпокойство	нечести	редки	
	Депресия	редки	нечести	редки
	Безсъние	редки	нечести	
	Нарушения на съня	редки		редки
Нарушения на	Замаяност	чести		редки

нервната система	Синкоп	нечести	нечести	
	Парестезия	нечести		редки
	Сънливост		редки	
	Главоболие			редки
Нарушения на очите	Увреждане на зрението	редки	редки	редки
	Замъглено виждане	редки		
	Остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота
	Хороидален излив			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	нечести	нечести	
Сърдечни нарушения	Тахикардия	нечести	редки	
	Аритмии	нечести		редки
	Брадикардия		нечести	
Съдови нарушения	Хипотония	нечести	нечести	
	Ортостатична хипотония	нечести	нечести	чести
	Некротизиращ васкулит			много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	нечести	нечести	
	Респираторен дистрес	редки		много редки
	Пневмонит	редки		много редки
	Белодробен оток	редки		много редки
	Кашлица		нечести	
	Интерстициална белодробна болест		много редки ^{1,2}	
	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)			много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	нечести	нечести	чести
	Сухота в устата	нечести	редки	
	Флатуленция	нечести	нечести	
	Коремна болка	редки	нечести	
	Запек	редки		редки
	Диспепсия	редки	нечести	
	Повръщане	редки	нечести	чести
	Гастрит	редки		
	Кореман дискомфорт		редки	редки
	Гадене			чести
Хепатобилиарни нарушения	Панкреатит			много редки
	Абнормна чернодробна функция/ чернодробно нарушение	редки ²	редки ²	
	Жълтеница			редки
	Холестаза			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем (включително с летален изход)	редки	редки	
	Еритем	редки	редки	
	Пруритус	редки	нечести	
	Обрив	редки	нечести	чести
	Хиперхидроза	редки	нечести	
	Уртикария	редки	редки	чести
	Екзема		редки	
	Лекарствен обрив		редки	
	Токсичен кожен обрив		редки	

	Лупус-подобен синдром			много редки
	Реакция на фоточувствителност			редки
	Токсична епидермална некролиза			много редки
	Еритема мултиформе			с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	нечести	нечести	
	Мускулни спазми (крампи в крака)	нечести	нечести	с неизвестна честота
	Миалгия	нечести	нечести	
	Артралгия	редки	редки	
	Болка в крайник (болка в крака)	редки	редки	
	Болки в сухожилията (тендинит-подобни симптоми)		редки	
	Системен лупус еритематодес	редки ¹		много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане		нечести	с неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност		нечести	нечести
	Глюкозурия			редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош	нечести	нечести	
	Грипоподобно заболяване	редки	редки	
	Болка	редки		
	Астения (слабост)		нечести	с неизвестна честота
	Пирексия			с неизвестна честота
Изследвания	Повишена пикочна киселина в кръвта	нечести	редки	
	Повишен креатинин в кръвта	редки	нечести	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	редки	редки	
	Повишени чернодробни ензими	редки	редки	
	Понижен хемоглобин		редки	

¹ На базата на постмаркетинговия опит

² За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

^a Нежеланите реакции възникват с подобна честота при пациентите на плацебо, и пациентите, лекувани с телмисартан. Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4 %), обикновено е сравнима с тази при плацебо (43,9 %) при плацебо-контролирани изпитвания. Изброените по-горе нежелани реакции са натрупани от всички клинични изпитвания при пациенти, лекувани с телмисартан при хипертония, или при пациенти на 50 или повече години с повишен риск от сърдечносъдови събития.

Описание на избрани нежелани реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от постмаркетинговия опит с телмисартан възникват при пациенти от японски произход. При пациентите от японски произход съществува по-голяма вероятност да получат такива нежелани реакции.

Сепсис

В изпитването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при лечение с телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени от постмаркетинговия опит във времева връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между HCTZ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Интестинален ангиоедем

Съобщени са случаи на интестинален ангиоедем след употреба на ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има налична ограничена информация за телмисартан по отношение на предозирането при хора. Не е установено до каква степен HCTZ се отделя при хемодиализа.

Симптоми

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия. Съобщава се също за брадикардия, замаяност, повръщане, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с HCTZ се свързва с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани със съпътстващата употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

Телмисартан не се отстранява чрез хемофилтрация и не се диализира. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овладяването зависи от изминалото време след приема и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да е от полза при лечението на предозиране. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат солеви и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, АТС код: C09DA07

MicardisPlus е комбинация от ангиотензин II рецепторен блокер – телмисартан, и тиазиден диуретик – хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, което води до понижаване на кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото самостоятелното приложение на всеки компонент. MicardisPlus, приеман веднъж дневно, води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в терапевтичния дозов диапазон.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер подтип 1 (AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива се повишават от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон се понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

Доза 80 mg телмисартан, приложена на здрави доброволци, почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа и все още е измерим до 48 часа.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е известен напълно. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлорид в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на HCTZ намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава секрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и на загубата на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че чрез блокирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система едновременно приложение на телмисартан има тенденция да води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, свързана с тези диуретици. При приложение на HCTZ началото на диурезата е след 2 часа и пиков ефект възниква след около 4 часа, докато действието се запазва в продължение на приблизително 6-12 часа.

Фармакодинамични ефекти

Лечение на есенциална хипертония

След първата доза телмисартан се наблюдава постепенна поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максимално понижаване на кръвното налягане се достига обикновено 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След прием на дозата антихипертензивният ефект се задържа повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващата доза, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации е постоянно над 80 % след прием на дози 40 mg и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното, и диастолното кръвно налягане, без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на средства, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

В двойно-сляпо контролирано клинично изпитване ($n = 687$ пациенти, оценени за ефикасност) при пациенти, които не се повлияват от лечението с комбинацията 80 mg/12,5 mg, се наблюдава постепенно увеличаване на понижаващото кръвното налягане действие с 2,7/1,6 mm Hg (СКН/ДКН) при комбинацията 80 mg/25 mg спрямо продължително лечение с комбинацията 80 mg/12,5 mg (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво). В клинично изпитване за проследяване при прием на комбинацията 80 mg/25 mg се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане (водещо до общо понижение 11,5/9,9 mm Hg (СКН/ДКН)).

В сборен анализ от две сходни 8-седмични двойнослепи плацебо контролирани клинични изпитвания спрямо валсартан/хидрохлоротиазид 160 mg/25 mg ($n = 2\ 121$ пациенти, оценени за ефикасност) се наблюдава значимо по-голямо понижаване на кръвното налягане действие с 2,2/1,2 mm Hg (СКН/ДКН) (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво) в полза на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид 80 mg/25 mg.

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението за период от няколко дни, без данни за ребаунд хипертоничен ефект.

Честотата на суха кашлица е значително по-малка при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични изпитвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова профилактика

ONTARGET (Текущо глобално изпитване на крайна точка при лечение с телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) сравнява ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовите резултати при 25 620 пациенти на възраст 55 години или по-възрастни с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходна исхемична атака, периферно артериално заболяване или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на органите (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбинурия), които са популация с риск от възникване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg ($n = 8\ 542$); рамиприл 10 mg ($n = 8\ 576$) или комбинацията от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg ($n = 8\ 502$), с последващо средно време на наблюдение 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл при намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7 %) и рамиприл (16,5 %). Коефициентът на риск за телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5 % ДИ 0,93-1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при граница 1,13). Процентът на случаите на смъртност по всякаква причина е съответно 11,6 % и 11,8 % сред пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна точка „Сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт“ [0,99 (97,5 % ДИ 0,90-1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (Проучване за оценка на сърдечните

резултати при профилактика (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study)), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

При проучването TRANSCEND пациенти с непоносимост към ACE-инхибитори, със сходни критерии за включване както проучването ONTARGET, са рандомизирани на лечение с телмисартан 80 mg (n = 2 954) или плацебо (n = 2 972), като и двете лекарства са прилагани в допълнение към стандартните грижи. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се открива статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка „Сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност“ [15,7 % в групата на телмисартан и 17,0 % в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95 % ДИ 0,81-1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична съставна крайна точка „Сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт“ [0,87 (95 % ДИ 0,76-1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03; 95 % ДИ 0,85-1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато хипотония се съобщава по-често при телмисартан.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо рамиприл или телмисартан самостоятелно. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинацията. Освен това има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в групата с комбинацията. Поради тази причина употребата на комбинацията от телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В изпитването „Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт“ ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт, се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70 % спрямо 0,49 % [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00-2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите, приемащи плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14-3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан, може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

Две големи рандомизирани контролирани изпитвания – ONTARGET (Текущо глобално изпитване на крайна точка при лечение с телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)), проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружена с данни за увреждане на ефекторни органи. За по-подробна информация вижте „Сърдечно-съдова профилактика“ по-горе.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично изпитване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с HCTZ намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

Към момента ефектите на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози телмисартан/HCTZ върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост не са известни.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между HCTZ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на HCTZ (кумулативно $\geq 50\,000\text{ mg}$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95 % ДИ: 1,23-1,35) при БКК и 3,98 (95 % ДИ: 3,68-4,31) при СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както при БКК, така и при СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рак на устните (СКК) и експозиция на HCTZ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95 % ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) при висока употреба ($\sim 25\,000\text{ mg}$) и OR 7,7 (5,7-10,5) при най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000\text{ mg}$) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MicardisPlus във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Оказва се, че едновременното приложение на HCTZ и телмисартан при здрави лица не повлиява фармакокинетиката на нито едно от веществата.

Абсорбция

Телмисартан: След перорално приложение пикови концентрации на телмисартан се постигат 0,5-1,5 часа след приема. Абсолютната бионаличност на телмисартан при дози 40 mg и 160 mg е съответно 42 % и 58 %. Храната леко намалява бионаличността на телмисартан като намаляването на площта под кривата (area under the curve, AUC) плазмена концентрация-време е около 6 % при прием на таблетка 40 mg и около 19 % след прием на доза 160 mg. Три часа след приложението плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет на гладно или с храна. Не се очаква лекото намаляване на AUC да предизвика намаляване на терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значимо в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: След перорално приложение на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози пикови концентрации на HCTZ се постигат приблизително 1,0-3,0 часа след приема. Абсолютната бионаличност на базата на кумулативната бъбречна екскреция на HCTZ е около 60 %.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5%), главно с албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Привидният обем на разпределение на телмисартан е около 500 литра, което показва допълнително тъканно свързване.

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е 64 %, а привидният му обем на разпределение е $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация, като образува фармакологично неактивен ацилглюкуронид. Глюкуронидът на изходното съединение е единственият метаболит, идентифициран при хора. След единична доза телмисартан, белязан с радиоактивен въглерод (^{14}C), глюкуронидът представлява приблизително 11 % от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C -белязан телмисартан, по-голямата част от приложената доза (> 97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Общият плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е > 1 500 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е > 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира почти изцяло в непроменен вид в урината. Около 60 % от пероралната доза се елиминира в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250-300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на хидрохлоротиазид е 10-15 часа.

Линейност/нелинейност

Телмисартан: Фармакокинетиката на перорално приложен телмисартан при дози от 20-160 mg е нелинейна с повече от пропорционално повишение на плазмените концентрации ($C_{\max}$ и AUC) при повишаване на дозите. Телмисартан не кумулира значимо в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Фармакокинетика при специфични популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2-3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните изпитвания, обаче, при жени не се установяват значими повишения в отговора по отношение на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага коригиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени концентрации на HCTZ, отколкото при мъже. Това не се счита за клинично значимо.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациенти с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмения протеин и не може да бъде отстранен чрез диализа. При пациенти с бъбречно увреждане елиминационният полуживот не е променен. При пациенти с нарушени бъбречни функции скоростта на елиминиране на HCTZ е намалена. В едно типично проучване при пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min елиминационният полуживот на HCTZ се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100 %. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани допълнителни предклинични проучвания с комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози 80 mg/25 mg. Предишни предклинични проучвания за безопасност, проведени при едновременно приложение на телмисартан и НСТЗ при нормотензивни плъхове и кучета при дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, не са установени допълнителни находки, различни от вече наблюдаваните при самостоятелно приложение на всяко от двете вещества. Оказва се, че наблюдаваните токсикологични находки нямат отношение към терапевтичната употреба при хора.

Токсикологичните находки, добре познати също и от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери са: намаляване на показателите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишени нива на уреен азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групово настаняване на животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Телмисартан не показва данни за мутагенност и съответна кластогенна активност при изпитвания *in vitro* и за канцерогенност при плъхове и мишки. Проучванията с НСТЗ показват несигурни данни за генотоксичност или канцерогенни ефекти при някои експериментални модели.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вижте точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте
Меглумин
Микрокристална целулоза
Повидон (K25)
Жълт железен оксид (E172)
Натриев хидроксид
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Сорбитол (E420)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий (PA/Al/PVC/Al или PA/PA/Al/PVC/Al). Един блистер съдържа 7 или 10 таблетки.

Видове опаковки:

- блистер с 14, 28, 56 или 98 таблетки или
- перфорирани блистери с единични дози, с 28×1 , 30×1 или 90×1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

MicardisPlus трябва да се съхранява в запечатаните блистери поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди приложение.

Понякога се наблюдава отделяне на външния слой на блистера от вътрешния слой между гнездата на блистера. В такъв случай не е необходимо да се предприемат никакви действия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/213/017-023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 април 2002 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава на всеки три години.

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с единични дози, със 7 или 10 таблетки, или друг блистер, който не е със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лоро)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с единични дози, със 7 или 10 таблетки, или друг блистер, който не е със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лоро)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**Картонена опаковка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер с единични дози, със 7 или 10 таблетки, или друг блистер, който не е със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лоро)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MicardisPlus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MicardisPlus
3. Как да приемате MicardisPlus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MicardisPlus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MicardisPlus и за какво се използва

MicardisPlus е лекарство, съдържащо комбинация от две активни вещества, телмисартан и хидрохлоротиазид, в една таблетка. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарства, наречени ангиотензин II рецепторни блокери. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II, така че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт или слепота. Обикновено при високо кръвно налягане няма симптоми, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

MicardisPlus се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано достатъчно, когато телмисартан е използван самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MicardisPlus

Не приемайте MicardisPlus

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, които са сулфонамидни производни.
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на MicardisPlus и в ранна бременност - вижте точка „Бременност“).
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур) или някакво друго тежко чернодробно заболяване.
- ако имате тежко бъбречно заболяване или анурия (по-малко от 100 ml урина на ден).
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се подобряват при лечение.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MicardisPlus, ако някое от горепосочените се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MicardisPlus, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или имате недостиг на соли поради терапия с диуретици (обезводняващи таблетки), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемофилтрация;
- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация;
- стеноза на бъбречната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека);
- чернодробно заболяване;
- сърдечен проблем;
- диабет;
- подагра;
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта);
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което имунната система атакува самия организъм;
- активната съставка хидрохлоротиазид може да причини необичайна реакция, водеща до намалено зрение и болка в очите. Това може да са симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или повишаване на вътреочното налягане и може да се случи в рамките на часове до седмици от началото на приема на MicardisPlus. Това може да доведе до трайно увреждане на зрението, ако не се лекува;
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено дългосрочната употреба при високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате MicardisPlus.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MicardisPlus:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет;
 - алискирен.
 Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте MicardisPlus“.
- ако приемате дигоксин;

- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на MicardisPlus, незабавно потърсете медицинска помощ.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на MicardisPlus. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството MicardisPlus самостоятелно.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте (или е възможно да сте) бременна. MicardisPlus не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се използва в този период (вижте точка „Бременност“).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс във Вашия организъм. Типичните симптоми на воден или електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, болка в мускулите или крампи, гадене, повръщане, мускулна умора и необичайно ускорен пулс (повече от 100 удара в минута). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Трябва да кажете на Вашия лекар и ако получите повишена чувствителност на кожата към слънце със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, оток, поява на мехури), възникващи по-бързо от обикновено.

В случай на операция или анестезия трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате MicardisPlus.

MicardisPlus може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при пациенти от афроамерикански произход.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на MicardisPlus при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и MicardisPlus

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на едно от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с MicardisPlus:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия;
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи таблетки), слабителни (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик) и салицилова киселина и нейните производни;
- йодиран контрастен продукт, използван във връзка с образно изследване;
- лекарства, които може да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, АСЕ инхибитори, циклоспорин (лекарство за потискане на имунитета) и други лекарствени продукти, като хепарин натрий (антикоагулант);
- лекарства, които се повлияват от промени в нивата на калий в кръвта, като лекарства за сърце (например, дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например, хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол), лекарства, използвани при психични разстройства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин) и други лекарства, като някои антибиотици (например, спарфлоксацин, пентамидин) или някои лекарства за лечение на алергични реакции (например, терфенадин);

- лекарства за лечение на диабет (инсулини или перорални средства, като метформин);
- колестирамин и колестипол, лекарства за понижаване на нивата на липидите в кръвта;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин;
- лекарства за отпускане на мускулите, като тубокурарин;
- калциеви добавки и/или добавки с витамин D;
- антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за лечение на различни нарушения, като стомашно-чревни спазми, спазми на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болестта на Паркинсон и за подпомагане на анестезията), като атропин и бипериден;
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, както и за лечение или профилактика на някои заболявания, причинявани от вируси);
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, кортикостероиди, обезболяващи лекарства (като нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), лекарства за лечение на рак, подагра или артрит;
- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена „Не приемайте MicardisPlus“ и „Предупреждения и предпазни мерки“);
- дигоксин.

MicardisPlus може да увеличи понижаващото кръвното налягане действие на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане, или на лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (например баклофен, амифостин). Освен това понижаването на кръвното налягане може да се усили при употребата на алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти. Вие може да усетите това като замаяване при изправяне. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате MicardisPlus.

Ефектът на MicardisPlus може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирин или ибупрофен).

MicardisPlus с храна и алкохол

Можете да приемате MicardisPlus със или без храна.

Избягвайте да консумирате алкохол, докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да понижи кръвното Ви налягане и/или да повиши риска да почувствате замаяност или слабост.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте (или е възможно да сте) бременна. Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на MicardisPlus, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо MicardisPlus. MicardisPlus не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. MicardisPlus не се препоръчва за майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Някои хора чувстват замаяност, слабост или имат усещане, че сякаш всичко наоколо се върти, когато приемат MicardisPlus. Ако получите някой от тези ефекти, не шофирайте и не работете с машини.

MicardisPlus съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

MicardisPlus съдържа млечна захар (лактоза)

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

MicardisPlus съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 169 mg сорбитол във всяка таблетка.

3. Как да приемате MicardisPlus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

Може да приемате MicardisPlus със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате MicardisPlus всеки ден, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашият черен дроб не функционира правилно, обичайната доза телмисартан не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза MicardisPlus

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да изпитате симптоми като понижено кръвно налягане и ускорен сърдечен ритъм. Съобщават се също и забавен сърдечен ритъм, замаяност, повръщане, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност. Поради компонента хидрохлоротиазид може да възникнат също и изразено ниско кръвно налягане и ниски нива на калий в кръвта, което може да доведе до гадене, сънливост и мускулни спазми и/или неравномерен сърдечен ритъм във връзка със съпътстваща употреба на лекарства като дигиталисови препарати или определени антиаритмични лекарства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете MicardisPlus

Ако сте пропуснали да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват незабавно лечение.

Трябва да посетите незабавно Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми:

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта”) е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло, бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем, включително с фатален изход), образуване на мехури и белене на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза); тези нежелани реакции са редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души) или много редки (токсична епидермална некролиза; може да засегне до 1 на

10 000 души), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с техния лекар. Ако не се лекуват, тези реакции могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, но все пак не може да бъде изключена при MicardisPlus.

Възможни нежелани реакции на MicardisPlus:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

Замаяност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, отделяне на газове, болка в гърба, мускулен спазъм, болка в мускулите, еректилна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гръдния кош, повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Възпаление на дихателните пътища, достигащи до белите дробове (бронхит), възпалено гърло, възпалени синуси, повишено ниво на пикочна киселина, ниско ниво на натрий, чувство за тъга (депресия), трудно заспиване (безсъние), нарушение на съня, увреждане на зрението, замъглено виждане, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене (повръщане), възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), зачервяване на кожата (еритем), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците (болка в крака), мускулни крампи, активиране или влошаване на системен лупус еритематозес (заболяване, при което имунната система атакува самия организъм, което причинява болка в ставите, кожни обриви и треска), грипоподобно заболяване, болка, повишени нива на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежеланите реакции, съобщавани при употреба на един от отделните компоненти, може да са потенциални нежелани реакции при употреба на MicardisPlus, дори да не са наблюдавани при клиничните изпитвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Инфекция на горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, инфекция на пикочния мехур, намален брой на червени кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), кашлица, бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), сериозна алергична реакция (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), сънливост, разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, болка в сухожилията (тендинит-подобни симптоми), понижен хемоглобин (кръвен протеин).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Прогресивно възникване на сраствания по белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария, се съобщава след употребата на сходни продукти.

*Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм.

**Случаи на прогресивно възникване на сраствания по белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Въпреки това, не е известно дали причината е телмисартан.

Хидрохлоротиазид

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само хидрохлоротиазид:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат над 1 на 10 души)

Повишени нива на липиди в кръвта.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

Гадене, ниски нива на магнезий в кръвта, понижен апетит.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Остра бъбречна недостатъчност.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), което увеличава риска от кървене или натъртвания (малки лилаво-червени петна по кожата или други тъкани, вследствие на кървене), високо ниво на калций в кръвта, високо ниво на кръвната захар, главоболие, коремен дискомфорт, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), излишък на жлъчен сок в кръвта (холестаза), реакция на фоточувствителност, неконтролирани нива на глюкоза в кръвта при пациенти с диагноза захарен диабет, захари в урината (глюкозурия).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Абнормен разпад на червените кръвни клетки (хемолитична анемия), неспособност на костния мозък да функционира нормално, намален брой бели кръвни клетки (левкопения, агранулоцитоза), сериозни алергични реакции (напр. свръхчувствителност), повишено рН поради ниско ниво на хлорид в кръвта (нарушен алкално-киселинен баланс, хипохлоремична алкалоза), остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, треска, слабост и обърканост), възпаление на панкреаса, лупус-подобен синдром (състояние, наподобяващо заболяване, наречено системен лупус еритематодес, при което имунната система на организма атакува тялото), възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), недостиг на кръвни клетки (апластична анемия), намалено зрение и болка в очите (възможни признаци на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома), нарушения на кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина, обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или в устата, белене на кожата, треска (вероятни признаци на еритема мултиформе), слабост, бъбречно увреждане.

В изолирани случаи се наблюдават ниски нива на натрий, придружени от симптоми, свързани с мозъка или нервите (гадене, прогресивна дезориентация, липса на интерес или енергия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да

съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MicardisPlus

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Изваждайте таблетката MicardisPlus от запечатания блистер само непосредствено преди да я приемете.

Понякога външният слой на блистера се отделя от вътрешния слой между гнездата на блистера. В такъв случай не е необходимо да предприемате никакви действия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MicardisPlus

- Активни вещества: телмисартан и хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Други съставки: лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, червен железен оксид (E172), натриев хидроксид, натриев нишестен гликолат (тип A), сорбитол (E420).

Как изглежда MicardisPlus и какво съдържа опаковката

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg таблетки са червено-бели, продълговати, двуслойни таблетки с гравирани фирмен знак и код ‘H4’.

MicardisPlus се предлага в блистери, съдържащи 14, 28, 56, 84 или 98 таблетки, или перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 28 × 1, 30 × 1 или 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

и

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Германия

и

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MicardisPlus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MicardisPlus
3. Как да приемате MicardisPlus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MicardisPlus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MicardisPlus и за какво се използва

MicardisPlus е лекарство, съдържащо комбинация от две активни вещества, телмисартан и хидрохлоротиазид, в една таблетка. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарства, наречени ангиотензин II рецепторни блокери. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II, така че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт или слепота. Обикновено при високо кръвно налягане няма симптоми, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

MicardisPlus се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано достатъчно, когато телмисартан е използван самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MicardisPlus

Не приемайте MicardisPlus

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, които са сулфонамидни производни.
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на MicardisPlus и в ранна бременност - вижте точка „Бременност“).
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур) или някакво друго тежко чернодробно заболяване.
- ако имате тежко бъбречно заболяване или анурия (по-малко от 100 ml урина на ден).
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се подобряват при лечение.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MicardisPlus, ако някое от горепосочените се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MicardisPlus, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или имате недостиг на соли поради терапия с диуретици (обезводняващи таблетки), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемофилтрация;
- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация;
- стеноза на бъбречната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека);
- чернодробно заболяване;
- сърдечен проблем;
- диабет;
- подагра;
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта);
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което имунната система атакува самия организъм;
- активната съставка хидрохлоротиазид може да причини необичайна реакция, водеща до намалено зрение и болка в очите. Това може да са симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или повишаване на вътреочното налягане и може да се случи в рамките на часове до седмици от началото на приема на MicardisPlus. Това може да доведе до трайно увреждане на зрението, ако не се лекува;
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено дългосрочната употреба при високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате MicardisPlus.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MicardisPlus:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет;
 - алискирен.
 Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте MicardisPlus“.
- ако приемате дигоксин;

- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на MicardisPlus, незабавно потърсете медицинска помощ.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на MicardisPlus. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството MicardisPlus самостоятелно.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте (или е възможно да сте) бременна. MicardisPlus не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се използва в този период (вижте точка „Бременност“).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс във Вашия организъм. Типичните симптоми на воден или електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, болка в мускулите или крампи, гадене, повръщане, мускулна умора и необичайно ускорен пулс (повече от 100 удара в минута). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Трябва да кажете на Вашия лекар и ако получите повишена чувствителност на кожата към слънце със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, оток, поява на мехури), възникващи по-бързо от обикновено.

В случай на операция или анестезия трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате MicardisPlus.

MicardisPlus може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при пациенти от афроамерикански произход.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на MicardisPlus при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и MicardisPlus

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на едно от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с MicardisPlus:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия;
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи таблетки), слабителни (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик) и салицилова киселина и нейните производни;
- йодиран контрастен продукт, използван във връзка с образно изследване;
- лекарства, които може да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, АСЕ инхибитори, циклоспорин (лекарство за потискане на имунитета) и други лекарствени продукти, като хепарин натрий (антикоагулант);
- лекарства, които се повлияват от промени в нивата на калий в кръвта, като лекарства за сърце (например, дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например, хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол), лекарства, използвани при психични разстройства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин) и други лекарства, като някои антибиотици (например, спарфлоксацин, пентамидин) или някои лекарства за лечение на алергични реакции (например, терфенадин);

- лекарства за лечение на диабет (инсулини или перорални средства, като метформин);
- колестирамин и колестипол, лекарства за понижаване на нивата на липидите в кръвта;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин;
- лекарства за отпускане на мускулите, като тубокурарин;
- калциеви добавки и/или добавки с витамин D;
- антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за лечение на различни нарушения, като стомашно-чревни спазми, спазми на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болестта на Паркинсон и за подпомагане на анестезията), като атропин и бипериден;
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, както и за лечение или профилактика на някои заболявания, причинявани от вируси);
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, кортикостероиди, обезболяващи лекарства (като нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), лекарства за лечение на рак, подагра или артрит;
- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена „Не приемайте MicardisPlus“ и „Предупреждения и предпазни мерки“);
- дигоксин.

MicardisPlus може да увеличи понижаващото кръвното налягане действие на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане, или на лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (например баклофен, амифостин). Освен това понижаването на кръвното налягане може да се усили при употребата на алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти. Вие може да усетите това като замаяване при изправяне. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате MicardisPlus.

Ефектът на MicardisPlus може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирин или ибупрофен).

MicardisPlus с храна и алкохол

Можете да приемате MicardisPlus със или без храна.

Избягвайте да консумирате алкохол, докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да понижи кръвното Ви налягане и/или да повиши риска да почувствате замаяност или слабост.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте (или е възможно да сте) бременна.

Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на MicardisPlus, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо MicardisPlus. MicardisPlus не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. MicardisPlus не се препоръчва за майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Някои хора чувстват замаяност, слабост или имат усещане, че сякаш всичко наоколо се върти, когато приемат MicardisPlus. Ако получите някой от тези ефекти, не шофирайте и не работете с машини.

MicardisPlus съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

MicardisPlus съдържа млечна захар (лактоза)

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

MicardisPlus съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 338 mg сорбитол във всяка таблетка. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар, преди да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

3. Как да приемате MicardisPlus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

Може да приемате MicardisPlus със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате MicardisPlus всеки ден, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашият черен дроб не функционира правилно, обичайната доза телмисартан не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза MicardisPlus

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да изпитате симптоми като понижено кръвно налягане и ускорен сърдечен ритъм. Съобщават се също и забавен сърдечен ритъм, замаяност, повръщане, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност. Поради компонента хидрохлоротиазид може да възникнат също и изразено ниско кръвно налягане и ниски нива на калий в кръвта, което може да доведе до гадене, сънливост и мускулни спазми и/или неравномерен сърдечен ритъм във връзка със съпътстваща употреба на лекарства като дигиталисови препарати или определени антиаритмични лекарства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете MicardisPlus

Ако сте пропуснали да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват незабавно лечение.

Трябва да посетите незабавно Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми:

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта”) е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло, бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем, включително с фатален изход), образуване на мехури и белене на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза); тези нежелани реакции са редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души) или много редки (токсична епидермална некролиза; може да засегне до 1 на 10 000 души), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с техния лекар. Ако не се лекуват, тези реакции могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, но все пак не може да бъде изключена при MicardisPlus.

Възможни нежелани реакции на MicardisPlus:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

Замаяност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, отделяне на газове, болка в гърба, мускулен спазъм, болка в мускулите, еректилна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гръдния кош, повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Възпаление на дихателните пътища, достигащи до белите дробове (бронхит), възпалено гърло, възпалени синуси, повишено ниво на пикочна киселина, ниско ниво на натрий, чувство за тъга (депресия), трудно заспиване (безсъние), нарушение на съня, увреждане на зрението, замъглено виждане, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене (повръщане), възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), зачервяване на кожата (еритем), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците (болка в крака), мускулни крампи, активиране или влошаване на системен лупус еритематозес (заболяване, при което имунната система атакува самия организъм, което причинява болка в ставите, кожни обриви и треска), грипоподобно заболяване, болка, повишени нива на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежеланите реакции, съобщавани при употреба на един от отделните компоненти, може да са потенциални нежелани реакции при употреба на MicardisPlus, дори да не са наблюдавани при клиничните изпитвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Инфекция на горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, инфекция на пикочния мехур, намален брой на червени кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), кашлица, бърбечно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), сериозна алергична реакция (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), сънливост, разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, болка в сухожилията (тендинит-подобни симптоми), понижен хемоглобин (кръвен протеин).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Прогресивно възникване на сраствания по белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария, се съобщава след употребата на сходни продукти.

*Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм.

**Случаи на прогресивно възникване на сраствания по белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Въпреки това, не е известно дали причината е телмисартан.

Хидрохлоротиазид

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само хидрохлоротиазид:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат над 1 на 10 души)

Повишени нива на липиди в кръвта.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

Гадене, ниски нива на магнезий в кръвта, понижен апетит.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Остра бъбречна недостатъчност.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), което увеличава риска от кръвене или натъртвания (малки лилаво-червени петна по кожата или други тъкани, вследствие на кръвене), високо ниво на калций в кръвта, високо ниво на кръвната захар, главоболие, коремен дискомфорт, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), излишък на жлъчен сок в кръвта (холестаза), реакция на фоточувствителност, неконтролирани нива на глюкоза в кръвта при пациенти с диагноза захарен диабет, захари в урината (глюкозурия).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Абнормен разпад на червените кръвни клетки (хемолитична анемия), неспособност на костния мозък да функционира нормално, намален брой бели кръвни клетки (левкопения, агранулоцитоза), сериозни алергични реакции (напр. свръхчувствителност), повишено рН поради ниско ниво на хлорид в кръвта (нарушен алкално-киселинен баланс, хипохлоремична алкалоза), остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, треска, слабост и обърканост), възпаление на панкреаса, лупус-подобен синдром (състояние, наподобяващо заболяване, наречено системен лупус еритематодес, при което имунната система на организма атакува тялото), възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), недостиг на кръвни клетки (апластична анемия), намалено зрение и болка в очите (възможни признаци на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома), нарушения на

кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина, обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или в устата, белене на кожата, треска (вероятни признаци на еритема мултиформе), слабост, бъбречно увреждане.

В изолирани случаи се наблюдават ниски нива на натрий, придружени от симптоми, свързани с мозъка или нервите (гадене, прогресивна дезориентация, липса на интерес или енергия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MicardisPlus

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Изваждайте таблетката MicardisPlus от запечатания блистер само непосредствено преди да я приемете.

Понякога външният слой на блистера се отделя от вътрешния слой между гнездата на блистера. В такъв случай не е необходимо да предприемате никакви действия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MicardisPlus

- Активни вещества: телмисартан и хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Други съставки: лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, червен железен оксид (E172), натриев хидроксид, натриев нишестен гликолат (тип A), сорбитол (E420).

Как изглежда MicardisPlus и какво съдържа опаковката

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg таблетки са червено-бели, продълговати, двуслойни таблетки с гравирани фирмен знак и код 'H8'.

MicardisPlus се предлага в блистери, съдържащи 14, 28, 56, 84 или 98 таблетки, или перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 28 × 1, 30 × 1 или 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

и

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Германия

и

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
 - Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
 - Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.
- Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MicardisPlus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MicardisPlus
3. Как да приемате MicardisPlus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MicardisPlus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MicardisPlus и за какво се използва

MicardisPlus е лекарство, съдържащо комбинация от две активни вещества, телмисартан и хидрохлоротиазид, в една таблетка. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарства, наречени ангиотензин II рецепторни блокери. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II, така че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт или слепота. Обикновено при високо кръвно налягане няма симптоми, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

MicardisPlus се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано достатъчно с MicardisPlus 80/12,5 mg или при пациенти, които преди това са били стабилизирани с телмисартан и хидрохлоротиазид, прилагани отделно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MicardisPlus

Не приемайте MicardisPlus

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, които са сулфонамидни производни.
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на MicardisPlus и в ранна бременност - вижте точка „Бременност“).
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур) или някакво друго тежко чернодробно заболяване.
- ако имате тежко бъбречно заболяване или анурия (по-малко от 100 ml урина на ден).
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се подобряват при лечение.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MicardisPlus, ако някое от горепосочените се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MicardisPlus, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или имате недостиг на соли поради терапия с диуретици (обезводняващи таблетки), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемофилтрация;
- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация;
- стеноза на бъбречната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека);
- чернодробно заболяване;
- сърдечен проблем;
- диабет;
- подагра;
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта);
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което имунната система атакува самия организъм;
- активната съставка хидрохлоротиазид може да причини необичайна реакция, водеща до намалено зрение и болка в очите. Това може да са симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или повишаване на вътреочното налягане и може да се случи в рамките на часове до седмици от началото на приема на MicardisPlus. Това може да доведе до трайно увреждане на зрението, ако не се лекува;
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено дългосрочната употреба при високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате MicardisPlus.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MicardisPlus:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет;

- алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте MicardisPlus“.

- ако приемате дигоксин;
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на MicardisPlus, незабавно потърсете медицинска помощ.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на MicardisPlus. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството MicardisPlus самостоятелно.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте (или е възможно да сте) бременна. MicardisPlus не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се използва в този период (вижте точка „Бременност“).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс във Вашия организъм. Типичните симптоми на воден или електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, болка в мускулите или крампи, гадене, повръщане, мускулна умора и необичайно ускорен пулс (повече от 100 удара в минута). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Трябва да кажете на Вашия лекар и ако получите повишена чувствителност на кожата към слънце със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, оток, поява на мехури), възникващи по-бързо от обикновено.

В случай на операция или анестезия трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате MicardisPlus.

MicardisPlus може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при пациенти от афроамерикански произход.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на MicardisPlus при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и MicardisPlus

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на едно от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с MicardisPlus:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия;
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи таблетки), слабители (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик) и салицилова киселина и нейните производни;
- йодиран контрастен продукт, използван във връзка с образно изследване;
- лекарства, които може да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, АСЕ инхибитори, циклоспорин (лекарство за потискане на имунитета) и други лекарствени продукти, като хепарин натрий (антикоагулант);

- лекарства, които се повлияват от промени в нивата на калий в кръвта, като лекарства за сърце (например, дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например, хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол), лекарства, използвани при психични разстройства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин) и други лекарства, като някои антибиотици (например, спарфлоксацин, пентамидин) или някои лекарства за лечение на алергични реакции (например, терфенадин);
- лекарства за лечение на диабет (инсулини или перорални средства, като метформин);
- колестирамин и колестипол, лекарства за понижаване на нивата на липидите в кръвта;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин;
- лекарства за отпускане на мускулите, като тубокурарин;
- калциеви добавки и/или добавки с витамин D;
- антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за лечение на различни нарушения, като стомашно-чревни спазми, спазми на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болестта на Паркинсон и за подпомагане на анестезията), като атропин и бипериден;
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, както и за лечение или профилактика на някои заболявания, причинявани от вируси);
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, кортикостероиди, обезболяващи лекарства (като нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), лекарства за лечение на рак, подагра или артрит;
- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена „Не приемайте MicardisPlus“ и „Предупреждения и предпазни мерки“);
- дигоксин.

MicardisPlus може да увеличи понижаващото кръвното налягане действие на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане, или на лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (например баклофен, амифостин). Освен това понижаването на кръвното налягане може да се усили при употребата на алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти. Вие може да усетите това като замаяване при изправяне. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате MicardisPlus.

Ефектът на MicardisPlus може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирин или ибупрофен).

MicardisPlus с храна и алкохол

Можете да приемате MicardisPlus със или без храна.

Избягвайте да консумирате алкохол, докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да понижи кръвното Ви налягане и/или да повиши риска да почувствате замаяност или слабост.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте (или е възможно да сте) бременна. Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на MicardisPlus, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо MicardisPlus. MicardisPlus не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. MicardisPlus не се препоръчва за майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Някои хора чувстват замаяност, слабост или имат усещане, че сякаш всичко наоколо се върти, когато приемат MicardisPlus. Ако получите някой от тези ефекти, не шофирайте и не работете с машини.

MicardisPlus съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

MicardisPlus съдържа млечна захар (лактоза)

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

MicardisPlus съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 338 mg сорбитол във всяка таблетка. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар, преди да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

3. Как да приемате MicardisPlus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

Може да приемате MicardisPlus със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате MicardisPlus всеки ден, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашият черен дроб не функционира правилно, обичайната доза телмисартан не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза MicardisPlus

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да изпитате симптоми като понижено кръвно налягане и ускорен сърдечен ритъм. Съобщават се също и забавен сърдечен ритъм, замаяност, повръщане, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност. Поради компонента хидрохлоротиазид може да възникнат също и изразено ниско кръвно налягане и ниски нива на калий в кръвта, което може да доведе до гадене, сънливост и мускулни спазми и/или неравномерен сърдечен ритъм във връзка със съпътстваща употреба на лекарства като дигиталисови препарати или определени антиаритмични лекарства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете MicardisPlus

Ако сте пропуснали да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват незабавно лечение.

Трябва да посетите незабавно Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми:

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта”) е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло, бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем, включително с фатален изход), образуване на мехури и белене на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза); тези нежелани реакции са редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души) или много редки (токсична епидермална некролиза; може да засегне до 1 на 10 000 души), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с техния лекар. Ако не се лекуват, тези реакции могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, но все пак не може да бъде изключена при MicardisPlus.

Възможни нежелани реакции на MicardisPlus:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

Замаяност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, отделяне на газове, болка в гърба, мускулен спазъм, болка в мускулите, еректилна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гръдния кош, повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Възпаление на дихателните пътища, достигащи до белите дробове (bronхит), възпалено гърло, възпалени синуси, повишено ниво на пикочна киселина, ниско ниво на натрий, чувство за тъга (депресия), трудно заспиване (безсъние), нарушение на съня, увреждане на зрението, замъглено виждане, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене (повръщане), възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), зачервяване на кожата (еритем), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците (болка в крака), мускулни крампи, активиране или влошаване на системен лупус еритематозес (заболяване, при което имунната система атакува самия организъм, което причинява болка в ставите, кожни обриви и треска), грипоподобно заболяване, болка, повишени нива на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежеланите реакции, съобщавани при употреба на един от отделните компоненти, може да са потенциални нежелани реакции при употреба на MicardisPlus, дори да не са наблюдавани при клиничните изпитвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Инфекция на горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, инфекция на пикочния мехур, намален брой на

червени кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), кашлица, бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), сериозна алергична реакция (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), сънливост, разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, болка в сухожилията (тендинит-подобни симптоми), понижен хемоглобин (кръвен протеин).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Прогресивно възникване на сраствания по белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария, се съобщава след употребата на сходни продукти.

*Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм.

**Случаи на прогресивно възникване на сраствания по белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Въпреки това, не е известно дали причината е телмисартан.

Хидрохлоротиазид

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само хидрохлоротиазид:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат над 1 на 10 души)

Повишени нива на липиди в кръвта.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

Гадене, ниски нива на магнезий в кръвта, понижен апетит.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

Остра бъбречна недостатъчност.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), което увеличава риска от кръвене или натъртвания (малки лилаво-червени петна по кожата или други тъкани, вследствие на кръвене), високо ниво на калций в кръвта, високо ниво на кръвната захар, главоболие, коремен дискомфорт, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), излишък на жлъчен сок в кръвта (холестаза), реакция на фоточувствителност, неконтролирани нива на глюкоза в кръвта при пациенти с диагноза захарен диабет, захари в урината (глюкозурия).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Абнормен разпад на червените кръвни клетки (хемолитична анемия), неспособност на костния мозък да функционира нормално, намален брой бели кръвни клетки (левкопения, агранулоцитоза), сериозни алергични реакции (напр. свръхчувствителност), повишено рН поради ниско ниво на хлорид в кръвта (нарушен алкално-киселинен баланс, хипохлоремична алкалоза), остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, треска, слабост и обърканост), възпаление на панкреаса, лупус-подобен синдром (състояние, наподобяващо заболяване, наречено системен лупус еритематозес, при което имунната система на организма атакува тялото), възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), недостиг на кръвни клетки (апластична анемия), намалено зрение и болка в очите (възможни признаци на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома), нарушения на кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина, обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или в устата, белене на кожата, треска (вероятни признаци на еритема мултиформе), слабост, бъбречно увреждане.

В изолирани случаи се наблюдават ниски нива на натрий, придружени от симптоми, свързани с мозъка или нервите (гадене, прогресивна дезориентация, липса на интерес или енергия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MicardisPlus

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Изваждайте таблетката MicardisPlus от запечатания блистер само непосредствено преди да я приемете.

Понякога външният слой на блистера се отделя от вътрешния слой между гнездата на блистера. В такъв случай не е необходимо да предприемате никакви действия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MicardisPlus

- Активни вещества: телмисартан и хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
- Други съставки: лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, жълт железен оксид (E172), натриев хидроксид, натриев нишестен гликолат (тип A), сорбитол (E420).

Как изглежда MicardisPlus и какво съдържа опаковката

MicardisPlus 80 mg/25 mg таблетки са жълто-бели, продълговати, двуслойни таблетки с гравирен фирмен знак и код 'H9'.

MicardisPlus се предлага в блистери, съдържащи 14, 28, 56 или 98 таблетки, или перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 28 × 1, 30 × 1 или 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

и

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Германия

и

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.