**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 40 mg/12,5 mg tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy a 169 mg sorbitolu (E420).

Každá 80 mg/12,5 mg tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy a 338 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tablety.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

Červeno-biele podlhovasté 5,2 mm dvojvrstvové tablety s vyrytým logom spoločnosti a číselným kódom ’H4’.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

Červeno-biele podlhovasté 6,2 mm dvojvrstvové tablety s vyrytým logom spoločnosti a číselným kódom ’H8’.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba esenciálnej hypertenzie.

MicardisPlus fixná kombinácia dávky (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu a 80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

MicardisPlus sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

* MicardisPlus 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Micardisom 40 mg.
* MicardisPlus 80 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Micardisom 80 mg.

Porucha funkcie obličiek

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie MicardisPlusu 40 mg/12,5 mg raz denne. MicardisPlus nie je určený pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť MicardisPlusu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety MicardisPlusu sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

*Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

MicardisPlus sa má uchovávať v uzavretom blistri kôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním (pozri časť 6.6).

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Precitlivenosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlorotiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
* Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
* Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
* Ťažká porucha funkcie pečene.
* Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
* Úporná hypokaliémia, hyperkalciémia.

Súbežné používanie MicardisPlusu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov

s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistmi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

MicardisPlus sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou pečeňovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má MicardisPlus používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečeňovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s MicardisPlusom.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

MicardisPlus sa nesmie používať u pacientov s ťažku poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním MicardisPlusu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s MicardisPlusom sú u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním MicardisPlusu majú upraviť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie MicardisPlusu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť znášanlivosť glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v MicardisPluse sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatrémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospanlivosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT1) telmisartanom, zložkou MicardisPlusu.

Hoci pri MicardisPluse sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahrňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S MicardisPlusom sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- Hyponatrémia a hypochloremická alkalóza

Nie sú dôkazy o tom, že MicardisPlus znižuje alebo predchádza diuretikami vyvolanú hyponatrémiu. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prištítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagnezémiu (pozri časť 4.5).

Sorbitol a monohydrát laktózy

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol. Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami intolerancie fruktózy a/alebo so zriedkavými vrodenými problémami intolerancie galaktózy, s lapónskou deficienciou laktázy alebo s nedostatočným vstrebávaním glukózo-galaktózy nesmú užívať tento liek.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov-černochov ako u nečernochov, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkorenínových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie precitlivenosti alebo s bronchiálnou astmou, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou.

Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlorotiazidu, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, následkom čoho je choroidálna efúzia s poruchou zorného poľa, akútna tranzitórna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku.

Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade,

že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo

chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu

zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfonamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita . Zriedkavo sa hlásili prípady s antagonistmi receptora angiotenzínu II (vrátane MicardisPlusu). Súbežné podávanie lítia a MicardisPlusu sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto látky predpísané v kombinácii hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok hydrochlorotiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa MicardisPlus podáva s liekmi, ktoré ovplyvňujú poruchy sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes (čo zahŕňajú niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor na torsade de pointes.

* antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, disopyramid)
* antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
* niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid haloperidol, droperidol)
* iné: (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i. v.).

Digitalisové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitalisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej

plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave

a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom

rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatrnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrocholorotiazidom.

Cholestyramín a kolestipolové živice

Absorpcia hydrochlorotiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových duretík a antihypertenzné účinky antagonistov receptora angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia

sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC0-24 a Cmax ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pressorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok pressorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlorotiazidom potenciovaný.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholínergné látky (napr. atropín, biperidén): môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zvyšovať

hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofen, amiostín.

Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo

antidepresívami.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní MicardisPlusu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť.

Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistmi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistmi receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlorotiazidu počas tehotenstva sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopénia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženeho objemu plazmy a hypoperfúzii placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní MicardisPlusu počas dojčenia, MicardisPlus sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených dojčiat.

Hydrochlorotiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie MicardisPlusu sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa MicardisPlus užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu a hydrochlorotiazidu na fertilitu samcov a samíc.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

MicardisPlus môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní MicardisPlusu sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť

zriedkavo (≥1/10 000 až <1/1000).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri MicardisPluse bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúškach zahrňujúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan plus hydrochlorotiazid (835) alebo telmisartan samotný (636). Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zaznamenané vo všetkých klinických skúškach a vyskytujúce sa častejšie (p≤0,05) s telmisartanom plus hydrochlorotiazidom než s placebom sú ukázané nižšie podľa triedy orgánových systémov. Známe nežiaduce reakcie sa vyskytli s každou zložkou podávanou samostatne, ktoré sa v klinických skúškach neukázali, sa môžu vyskytnúť počas liečby MicardisPlusom.

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu, použijúc nasledujúcu konvenciu: veľmi časté

(≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až

<1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |  |
| --- | --- |
| Infekcie a nákazy  Zriedkavé:  Poruchy imunitného systému:  Zriedkavé: | Bronchitída, faryngitída, sinusitída  Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus  erythematosus1 |
| Poruchy metabolizmu a výživy  Menej časté:  Zriedkavé: | Hypokaliémia  Hyperurikémia, hyponatriémia |
| Psychické poruchy  Menej časté:  Zriedkavé: | Úzkosť  Depresia |
| Poruchy nervového systému  Časté:  Menej časté:  Zriedkavé: | Závrat  Synkopa, parestézia  Nespavosť, poruchy spánku |
| Poruchy oka  Zriedkavé: | Porucha zraku, rozmazané videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu  Menej časté: | Vertigo |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti  Menej časté: | Tachykardia, arytmie |
| Poruchy ciev  Menej časté: | Hypotenzia, ortostatická hypotenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína  Menej časté:  Zriedkavé: | Dyspnoe  Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a  pľúcneho edému) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  Menej časté:  Zriedkavé: | Hnačka, sucho v ústach, plynatosť,  Bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída |
| Poruchy pečene a žlčových ciest  Zriedkavé: | Abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene2 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  Zriedkavé: | Angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária |
|  |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva  Menej časté:  Zriedkavé: | Bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia  Bolesť kĺbov, ochromenie svalov, bolesť v končatinách |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov  Menej časté: | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania  Menej časté:  Zriedkavé: | Bolesť v hrudníku  Ochorenie podobné chrípke, bolesť |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia  Menej časté:  Zriedkavé: | Zvýšená kyselina močová v krvi  Zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v  krvi, zvýšené pečeňové enzýmy |

1: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

2: Pre ďalší popis, prosím, pozri časť „ Popis vybraných nežiaducich reakcií“

*Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách*

Nežiaduce reakcie prevažne zaznamenané pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie MicardisPlusu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúškach s týmto prípravkom.

Telmisartan:

Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo, ako aj telmisartan, s rovnakou frekvenciou.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií bol vypracovaný zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s pacientmi 50-ročnými či staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

|  |  |
| --- | --- |
| Infekcie a nákazy  Menej časté:  Zriedkavé: | Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitíd  Sepsa vrátane smrteľných následkov3 |
| Poruchy krvi a lymfatického systému  Menej časté:  Zriedkavé | Anémia  Eozinofília, trombocytopénia |
| Poruchy imunitného systému  Zriedkavé: | Precitlivenosť, anafylaktické reakcie |
| Poruchy metabolizmu a výživy  Menej časté:  Zriedkavé: | Hyperkaliémia  Hypoglykémia (u diabetických pacientov) |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti  Menej časté:  Poruchy nervového systému  Zriedkavé:  Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka  a mediastína  Menej časté:  Veľmi zriedkavé: | Bradykardia  Somnolencia  Kašeľ  Intersticiálne ochorenie pľúc3 |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  Zriedkavé: | Žalúdočné ťažkosti |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  Zriedkavé: | Ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy  a spojivového tkaniva  Zriedkavé: | Artróza, bolesť šľachy |
| Poruchy obličiek a močových ciest  Menej časté: | Poškodenie funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania  obličiek) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste  podania  Menej časté: | Asténia |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia  Zriedkavé | Znížený hemoglobín |

3: Pre ďalší popis, prosím, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Hydrochlorotiazid:

Hydrochlorotiazid môže vyvolať alebo exacerbovať hypovolémiu, ktorá by mohla viesť k elektrolytovej nerovnováhe (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu zahŕňajú:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy  Neznáme: | | Zápal slinnej žľazy |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)  Neznáme: | | Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému  Zriedkavé: | | Trombocytopénia (niekedy s purpurou) |
| Neznáme: | | Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza |
| Poruchy imunitného systému  Neznáme: | | Anafylaktická reakcia, precitlivenosť |
| Poruchy endokrinného systému  Neznáme: | | Diabetes mellitus nedostatočne kontrolovateľný |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | |
| Časté: | Hypomagneziémia | |
| Zriedkavé: | Hyperkalciémia | |
| Veľmi zriedkavé: | Hypochloremická alkalóza | |
| Neznáme: | | Anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia |
| Psychické poruchy  Neznáme: | | Nepokoj |
| Poruchy nervového systému  Zriedkavé: | | Bolesť hlavy |
| Neznáme: | | Točenie hlavy |
| Poruchy oka  Neznáme: | | Xantopsia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým  uhlom, choroidálna efúzia |
|  | |  |
| Poruchy ciev  Neznáme: | | Nekrotizujúca vaskulitída |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  Časté: | | Nauzea |
| Neznáme: | | Pankreatitída, žalúdočné ťažkosti |
| Poruchy pečene a žlčových ciest  Neznáme: | | Hepatocelulárna žltačka, cholestatická žltačka |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  Neznáme: | | Syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy  a spojivového tkaniva  Neznáme: | | Slabosť |
| Poruchy obličiek a močových ciest  Neznáme: | | Intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste  podania  Neznáme: | | Pyrexia |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia  Neznáme: | | Zvýšené triglyceridy |

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Mnohé prípady abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytli u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PRoFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospanlivosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA07

MicardisPlus je kombinácia antagonistu receptora angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. MicardisPlus podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutickej dávky.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT2 a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály.

Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy elektrolytovej reabsorpcie, priamo zvyšujúc vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s následnou zvýšenou stratou draslíka a bikarbonátov močom a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlortiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4–8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania na bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie. Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúškach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Prevencia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbumínúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n= 8576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7%) a ramiprilom (16,5%). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaraďovacie kritériá ako štúdia ONRATGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n=2954) alebo placebo (n=2972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (miera rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepriniesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00–2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14–3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Viac podrobných informácií, pozri vyššie v časti „Kardiovaskulárna prevencia“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MicardisPlusom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie hydrochlorotiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú po 0,5-1,5 hodine po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg a 160 mg bola 42 % prípadne 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickej účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlorotiazid: Po perorálnom podaní MicardisPlusu sa maximálne koncentrácie hydrochlorotiazidu dosahujú približne po 1,0–3,0 hodinách po podaní. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlorotiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa pevne viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), zväčša na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlorotiazid sa v plazme viaže zo 68 % na proteín a jeho zjavný distribučný objem je 0,83‑1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorázovej dávke 14C značeného telmisartanu, glukorunid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní 14C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (>97 %) vylúčila stolicou ako biliárna exkrécia. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je >1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol >20 hodín.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer výhradne v moči ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250–300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlorotiazidu je 10–15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20 ‑ 160 mg s väčším než proporčným zvýšením plazmatických koncentrácií (Cmax a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Starší ľudia

U osôb mladších ako 65 rokov a starších osôb sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaniach sa však u žien nepozorovali významne väčšie reakcie na krvný tlak alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlorotiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreratinínu 30–60 ml/min., v priemere okolo 50 ml/min.) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlorotiazidu. V typickej štúdii s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol polčas vylučovania hydrochlorotiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a hydrochlorotiazidu normotenzným potkanom a psom dávky porovnateľné s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých zložiek samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistmi receptora angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou soli a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myší sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách*in vitro* a tiež známky karcinogenity. Štúdie s hydrochlorotiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak značné skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí neukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšením neoplaziem.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Monohydrát laktózy

Magnéziumstearát

Kukuričný škrob

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza

Povidón (K25)

Červený oxid železitý (E172)

Hydroxid sodný

Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Sorbitol (E420)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníkovo/hliníkové blistre (PA/Al/PVC/Al alebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 alebo 10 tabliet.

Veľkosti balenia:

* blister so 14, 28, 56, 84 alebo 98 tabletami alebo
* perforovaný blister s jednotlivými dávkami 28 x 1, 30 x 1 alebo 90 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. **Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

MicardisPlus sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety

sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

Občas sa pozorovalo oddelenie vonkajšej vrstvy blistra od vnútornej vrstvy medzi jamkami blistra. Ak sa to stane, nie sú potrebné žiadne opatrenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

EU/1/02/213/001-005, 011, 013-014

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

EU/1/02/213/006-010, 012, 015-016

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. NÁZOV LIEKU**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 99 mg monohydrátu laktózy a 338 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tablety.

Žlto-biele podlhovasté 6,2 mm dvojvrstvové tablety s vyrytým logom spoločnosti a číselným kódom ’H9’.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba esenciálnej hypertenzie.

MicardisPlus fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný MicardisPlusom 80/12,5 (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) alebo pacientom, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlorotiazide podávaných osobitne.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

MicardisPlus sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

* MicardisPlus 80 mg/25 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný MicardisPlusom 80 mg/12,5 mg alebo u pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlorotiazide podávaných osobitne.

MicardisPlus je dostupný tiež v dávkach o sile 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

Porucha funkcie obličiek

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie MicardisPlusu 40 mg/12,5 mg raz denne. MicardisPlus nie je určený pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť MicardisPlusu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety MicardisPlusu sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

*Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

MicardisPlus sa má uchovávať v uzavretom blistri kôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním (pozri časť 6.6).

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Precitlivenosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlorotiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
* Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
* Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
* Ťažká porucha funkcie pečene.
* Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
* Úporná hypokaliémia, hyperkalciémia.

Súbežné používanie MicardisPlusu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov

s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistmi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

MicardisPlus sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou pečeňovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má MicardisPlus používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečeňovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s MicardisPlusom.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

MicardisPlus sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním MicardisPlusu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s MicardisPlusom sú u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním MicardisPlusu majú upraviť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie MicardisPlusu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť znášanlivosť glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v MicardisPluse sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatrémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospanlivosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT1) telmisartanom, zložkou MicardisPlusu.

Hoci pri MicardisPluse sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahrňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S MicardisPlusom sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- Hyponatrémia a hypochloremická alkalóza

Nie sú dôkazy o tom, že MicardisPlus znižuje alebo predchádza diuretikami vyvolanú hyponatrémiu. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prištítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagnezémiu (pozri časť 4.5).

Sorbitol a monohydrát laktózy

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol. Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami intolerancie fruktózy a/alebo so zriedkavými vrodenými problémami intolerancie galaktózy, s lapónskou deficienciou laktázy alebo s nedostatočným vstrebávaním glukózo-galaktózy nesmú užívať tento liek.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov-černochov ako u nečernochov, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkorenínových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie precitlivenosti alebo s bronchiálnou astmou, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou.

Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlorotiazidu, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, následkom čoho je choroidálna efúzia s poruchou zorného poľa, akútna tranzitórna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku.

Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade,

že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo

chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu

zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfonamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo sa hlásili prípady s antagonistmi receptora angiotenzínu II (vrátane MicardisPlusu). Súbežné podávanie lítia a MicardisPlusu sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto látky predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok hydrochlorotiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa MicardisPlus podáva s liekmi, ktoré ovplyvňujú poruchy sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes (čo zahŕňajú niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor na torsade de pointes.

* antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, disopyramid)
* antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
* niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid haloperidol, droperidol)
* iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i.v.).

Digitalisové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitalisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej

plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave

a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom

rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatrnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrocholorotiazidom.

Cholestyramín a kolestipolové živice

Absorpcia hydrochlorotiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových duretík a antihypertenzné účinky antagonistov receptora angiotenzínu II..

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC0-24 a Cmax ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pressorické amíny (napr. norandrenalín)

Účinok pressorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlorotiazidom potenciovaný.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholínergné látky (napr. atropín, biperidén): môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zvyšovať hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofen, amiostín.

Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní MicardisPlusu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť.

Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistmi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistmi receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlorotiazidu počas tehotenstva sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopénia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženeho objemu plazmy a hypoperfúzii placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní MicardisPlusu počas dojčenia, MicardisPlus sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených dojčiat.

Hydrochlorotiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie MicardisPlusu sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa MicardisPlus užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu a hydrochlorotiazidu na fertilitu samcov a samíc.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

MicardisPlus môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní MicardisPlusu sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť

zriedkavo (≥1/10 000 až <1/1000).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri MicardisPluse 80 mg/25 mg bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri MicardisPluse 80 mg/12,5 mg. Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zaznamenané vo všetkých klinických skúškach a vyskytujúce sa častejšie (p≤0,05) s telmisartanom plus hydrochlorotiazidom než s placebom sú ukázané nižšie podľa triedy orgánových systémov. Známe nežiaduce reakcie sa vyskytli s každou zložkou podávanou samostatne, ktoré sa v klinických skúškach neukázali, sa môžu vyskytnúť počas liečby MicardisPlusom.

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu, použijúc nasledujúcu konvenciu: veľmi časté

(≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až

<1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |  |
| --- | --- |
| Infekcie a nákazy  Zriedkavé:  Poruchy imunitného sysyému:  Zriedkavé: | Bronchitída, faryngitída, sinusitída  Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus  erythematosus1 |
| Poruchy metabolizmu a výživy  Menej časté:  Zriedkavé: | Hypokaliémia  Hyperurikémia, hyponatriémia |
| Psychické poruchy  Menej časté:  Zriedkavé: | Úzkosť  Depresia |
| Poruchy nervového systému  Časté:  Menej časté:  Zriedkavé: | Závrat  Synkopa, parestézia  Nespavosť, poruchy spánku |
| Poruchy oka  Zriedkavé: | Porucha zraku, rozmazané videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu  Menej časté: | Vertigo |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti  Menej časté: | Tachykardia, arytmie |
| Poruchy ciev  Menej časté: | Hypotenzia, ortostatická hypotenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína  Menej časté:  Zriedkavé: | Dyspnoe  Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a  pľúcneho edému) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  Menej časté:  Zriedkavé: | Hnačka, sucho v ústach, plynatosť  Bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída |
| Poruchy pečene a žlčových ciest  Zriedkavé: | Abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene2 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  Zriedkavé: | Angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária |
|  |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva  Menej časté:  Zriedkavé: | Bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia  Bolesť kĺbov, ochromenie svalov, bolesť v končatinách |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov  Menej časté: | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania  Menej časté:  Zriedkavé: | Bolesť v hrudníku  Ochorenie podobné chrípke, bolesť |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia  Menej časté:  Zriedkavé: | Zvýšená kyselina močová v krvi  Zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v  krvi, zvýšené pečeňové enzýmy |

1: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

2: Pre ďalší popis, prosím, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

*Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách*

Nežiaduce reakcie prevažne zaznamenané pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie MicardisPlusu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúškach s týmto prípravkom.

Telmisartan:

Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo, ako aj telmisartan, s rovnakou frekvenciou.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií bol vypracovaný zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s pacientmi 50-ročnými či staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

|  |  |
| --- | --- |
| Infekcie a nákazy  Menej časté:  Zriedkavé: | Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitíd  Sepsa vrátane smrteľných následkov3 |
| Poruchy krvi a lymfatického systému  Menej časté:  Zriedkavé | Anémia  Eozinofília, trombocytopénia |
| Poruchy imunitného systému  Zriedkavé: | Precitlivenosť, anafylaktické reakcie |
| Poruchy metabolizmu a výživy  Menej časté:  Zriedkavé: | Hyperkaliémia  Hypoglykémia (u diabetických pacientov) |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti  Menej časté:  Poruchy nervového systému  Zriedkavé:  Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka  a mediastína  Menej časté:  Veľmi zriedkavé: | Bradykardia  Somnolencia  Kašeľ  Intersticiálne ochorenie pľúc3 |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  Zriedkavé: | Žalúdočné ťažkosti |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  Zriedkavé: | Ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy  a spojivového tkaniva  Zriedkavé: | Artróza, bolesť šľachy |
| Poruchy obličiek a močových ciest  Menej časté: | Poškodenie funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania  obličiek) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste  podania  Menej časté: | Asténia |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia  Zriedkavé | Znížený hemoglobín |

3: Pre ďalší popis, prosím, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Hydrochlorotiazid:

Hydrochlorotiazid môže vyvolať alebo exacerbovať hypovolémiu, ktorá by mohla viesť k elektrolytovej nerovnováhe (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu zahŕňajú:

|  |  |
| --- | --- |
| Infekcie a nákazy  Neznáme: | Zápal slinnej žľazy |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)  Neznáme: | Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému  Zriedkavé | Trombocytopénia (niekedy s purpurou) |
| Neznáme: | Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza) |
| Poruchy imunitného systému  Neznáme: | Anafylaktická reakcia, precitlivenosť |
| Poruchy endokrinného systému  Neznáme: | Diabetes mellitus nedostatočne kontrolovateľný |
| Poruchy metabolizmu a výživy  Časté: | Hypomagneziémia |
| Zriedkavé: | Hyperkalciémia |
| Veľmi zriedkavé: | Hypochloremická alkalóza |
| Neznáme: | Anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia |
| Psychické poruchy  Neznáme: | Nepokoj |
| Poruchy nervového systému  Zriedkavé: | Bolesť hlavy |
| Neznáme: | Točenie hlavy |
| Poruchy oka  Neznáme: | Xantopsia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým  uhlom, choroidálna efúzia |
| Poruchy ciev  Neznáme: | Nekrotizujúca vaskulitída |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  Časté: | Nauzea |
| Neznáme: | Pankreatitída, žalúdočné ťažkosti |
| Poruchy pečene a žlčových ciest  Neznáme: | Hepatocelulárna žltačka, cholestatická žltačka |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  Neznáme: | Syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy  a spojivového tkaniva  Neznáme: | Slabosť |
| Poruchy obličiek a močových ciest  Neznáme: | Intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste  podania  Neznáme: | Pyrexia |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia  Neznáme: | Zvýšené triglyceridy |

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Mnohé prípady abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytli u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PRoFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Predávkovanie**

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospanlivosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA07

MicardisPlus je kombinácia antagonistu receptora angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. MicardisPlus podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutickej dávky.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT2 a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy elektrolytovej reabsorpcie, priamo zvyšujúc vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s následnou zvýšenou stratou draslíka a bikarbonátov močom a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlortiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4–8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania na bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

V dvojito slepej kontrolovanej klinickej štúdii (účinnosť vyhodnotená u n=687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na kombináciu 80 mg/12,5 mg, bolo preukázané (rozdiely v upravených stredných odchylkách od základnej hodnoty), že účinok bol postupne znižujúci na krvný tlak pri kombinácii 80 mg/25 mg v porovnaní s následnou liečbou pri kombinácii 80 mg/ 12,5 mg o 2,7/1,6 mm Hg SKT/DKT). V nadväzujúcej štúdii pri kombinácii 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mm Hg (SKT/DKT).

V spoločnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito slepých, placebom kontrolovaných klinických štúdiách oproti 160 mg/25 mg valsartanu/hydrochlorotiazidu (účinnosť vyhodnotená u n=2121 pacientov) bol preukázaný (rozdiely v upravených stredných odchylkách od základnej hodnoty) signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2 /1,2 mm Hg (SKT/DKT) v prospech kombinácie 80 mg/25 mg telmisartanu/hydrochlorotiazidu.

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie. Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúškach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Prevencia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbumínúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n= 8576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7%) a ramiprilom (16,5%). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaraďovacie kritériá ako štúdia ONRATGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n=2954) alebo placebo (n=2972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (miera rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepriniesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00–2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14–3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Viac podrobných informácií, pozri vyššie v časti „Kardiovaskulárna prevencia“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MicardisPlusom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie hydrochlorotiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú po 0,5-1,5 hodine po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg a 160 mg bola 42 % prípadne 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickej účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlorotiazid: Po perorálnom podaní MicardisPlusu sa maximálne koncentrácie hydrochlorotiazidu dosahujú približne po 1,0–3,0 hodinách po podaní. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlorotiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa pevne viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), zväčša na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlorotiazid sa v plazme viaže zo 68 % na proteín a jeho zjavný distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorázovej dávke 14C značeného telmisartanu, glukorunid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní 14C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (>97 %) vylúčila stolicou ako biliárna exkrécia. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je >1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol >20 hodín.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer výhradne v moči ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250–300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlorotiazidu je 10–15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20 ‑ 160 mg s väčším než proporčným zvýšením plazmatických koncentrácií (Cmax a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Starší ľudia

U osôb mladších ako 65 rokov a starších osôb sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaniach sa však u žien nepozorovali významne väčšie reakcie na krvný tlak alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlorotiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreratinínu 30–60 ml/min., v priemere okolo 50 ml/min.) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlorotiazidu. V typickej štúdii s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol polčas vylučovania hydrochlorotiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neboli robené žiadne dodatočné predklinické štúdie fixnej kombinácie dávky lieku 80 mg/25 mg.

V predchádzajúcich predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a hydrochlorotiazidu normotenzným potkanom a psom, v dávke porovnateľnej s klinickými terapeutickými dávkami, nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých zložiek samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistmi receptora angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou soli a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok

farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myší sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantná klastogénnej aktivity v štúdiách*in vitro* a tiež známky karcinogenity. Štúdie s hydrochlorotiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak značné skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí neukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšením neoplaziem.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Monohydrát laktózy

Magnéziumstearát

Kukuričný škrob

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza

Povidón (K25)

Žltý oxid železitý (E172)

Hydroxid sodný

Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Sorbitol (E420)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníkovo/hliníkové blistre (PA/Al/PVC/Al alebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 alebo 10 tabliet.

Veľkosti balenia:

* blister so 14, 28, 56 alebo 98 tabletami alebo
* perforovaný blister s jednotlivými dávkami 28 x 1, 30 x 1 alebo 90 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

MicardisPlus sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety

Sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

Občas sa pozorovalo oddelenie vonkajšej vrstvy blistra od vnútornej vrstvy medzi jamkami blistra. Ak sa to stane, nie sú potrebné žiadne opatrenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/213/017-023

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

5th km Paiania – Markopoulo

Koropi Attiki, 19400

Grécko

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51 - 61

D-59320 Ennigerloh

Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP sa predkladá každé tri roky.

Aktualizovaný RMP je tiež potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získanianových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **Škatuľka** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

14 tabliet

28 tabliet

30 x 1 tableta

56 tabliet

84 tabliet

90 x 1 tableta

98 tabliet

28 x 1 tableta

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA** |

Na perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

**Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.**

**Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred vlhkosťou.**

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA** |

EU/1/02/213/001 14 tabliet

EU/1/02/213/002 28 tabliet

EU/1/02/213/003 28 x 1 tableta

EU/1/02/213/013 30 x 1 tableta

EU/1/02/213/004 56 tabliet

EU/1/02/213/011 84 tabliet

EU/1/02/213/014 90 x 1 tableta

EU/1/02/213/005 98 tabliet

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

|  |
| --- |
| **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD** |

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|  |
| --- |
| **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM** |

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **Blister so 7 tabletami** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

PO

UT

ST

ŠT

PIA

SO

NE

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **Blister** **so 7 alebo 10 jednotlivými dávkami alebo iný ako 7 početný blister** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **Škatuľka** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

14 tabliet

28 tabliet

30 x 1 tableta

56 tabliet

84 tabliet

90 x 1 tableta

98 tabliet

28 x 1 tableta

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA** |

Na perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

**Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.**

**Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred vlhkosťou.**

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA** |

EU/1/02/213/006 14 tabliet

EU/1/02/213/007 28 tabliet

EU/1/02/213/008 28 x 1 tableta

EU/1/02/213/015 30 x 1 tableta

EU/1/02/213/009 56 tabliet

EU/1/02/213/012 84 tabliet

EU/1/02/213/016 90 x 1 tableta

EU/1/02/213/010 98 tabliet

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

|  |
| --- |
| **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD** |

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|  |
| --- |
| **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM** |

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **Blister so 7 tabletami** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

PO

UT

ST

ŠT

PIA

SO

NE

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **Blister so 7 alebo 10 jednotlivými dávkami alebo iný ako 7 početný blister** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **Škatuľka** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

14 tabliet

28 tabliet

30 x 1 tableta

56 tabliet

90 x 1 tableta

98 tabliet

28 x 1 tableta

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA** |

Na perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

**Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.**

**Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.**

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA** |

EU/1/02/213/017 14 tabliet

EU/1/02/213/018 28 tabliet

EU/1/02/213/019 28 x 1 tableta

EU/1/02/213/020 30 x 1 tableta

EU/1/02/213/021 56 tabliet

EU/1/02/213/022 90 x 1 tableta

EU/1/02/213/023 98 tabliet

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

MicardisPlus 80 mg/25 mg

|  |
| --- |
| **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD** |

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|  |
| --- |
| **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM** |

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **Blister so 7 tabletami** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

PO

UT

ST

ŠT

PIA

SO

NE

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **Blister** s jednotlivými dávkami **7 alebo 10- alebo iný ako 7 početný blister** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Boehringer Ingelheim (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP:

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot:

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety**

telmisartan/hydrochlorotiazid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**:

1. Čo je MicardisPlus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MicardisPlus
3. Ako užívať MicardisPlus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MicardisPlus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je MicardisPlus a na čo sa používa**

MicardisPlus je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

* Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisty receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára vo vašom tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
* Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote. Pred výskytom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

**MicardisPlus sa používa na** liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný používaním samotného telmisartanu alebo hydrochlorotiazidu.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MicardisPlus**

**Neužívajte MicardisPlus**

* ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* keď ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfonamidu.
* keď ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu MicardisPlusu vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).
* keď máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie ťažké ochorenie pečene.
* keď máte závažné ochorenie obličiek.
* keď váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú.
* ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, skôr ako začnete užívať MicardisPlus, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať MicardisPlus, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

* nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo keď máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby (’tablety na odvodnenie’), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracaním alebo ste na hemodialýze,
* ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
* obličková arteriálna stenóza (zúžením krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
* ochorenie pečene.
* problémy so srdcom.
* cukrovka.
* dna.
* zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a solí v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
* ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“) – choroba, kde imunitný systém napadá telo.
* liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania MicardisPlusu. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
* ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania MicardisPlusu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

Predtým, ako začnete užívať MicardisPlus, obráťte sa na svojho lekára:

* ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.

- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte MicardisPlus“.

* ak užívate digoxín.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. MicardisPlus sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a musí sa vysadiť, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace. Keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto štádiu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov vo vašom tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú sucho v ústach, slabosť, apatiu, ospanlivosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenenie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestézou, informujte svojho lekára o tom, že užívate MicardisPlus.

MicardisPlus môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

**Deti a dospievajúci**

Užívanie MicardisPlusu u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča.

**Iné lieky a MicardisPlus**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré lieky. Vzťahuje sa to najmä na lieky, uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s MicardisPlusom:

* lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
* lieky spojené s nízkym obsahom draslíka (hypokaliémia), ako sú diuretiká (‘tablety na odvodnenie’), laxatíva (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednisón), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti plesniam), karbenoxolón (používa sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylpenicilínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
* lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory, cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulancium).
* lieky, na ktoré vplývajú zmeny koncentrácií draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky, ktoré majú kontrolovať váš srdcový rytmus (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky, ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacín, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
* lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne prípravky, ako je metformín).
* cholestyramín a kolestipol, lieky na znižovanie hodnôt tukov v krvi.
* lieky na zvyšovanie krvného tlaku, ako je noradrenalín.
* lieky spôsobujúce svalové uvoľnenie, ako je tubokurarín.
* výživové doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D.
* anticholinergiká (lieky, ktoré sa používajú v liečbe mnohých porúch, ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, ochorenie motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze) ako je atropín a biperidén.
* amantadín (liek, ktorý sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby a zároveň v liečbe alebo ako prevencia niektorých chorôb spôsobených vírusmi).
* iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
* ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach “Neužívajte MicardisPlus a „Upozornenia a opatrenia“).
* digoxín.

MicardisPlus môže zvýšiť účinok iných liekov, znižujúcich krvný tlak, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín).

Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku vášho iného lieku, ktorý užívate s MicardisPlusom, poraďte sa so svojím lekárom.

Účinok MicardisPlusu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr.aspirín alebo ibuprofén).

**MicardisPlus a jedlo a alkohol**

MicardisPlus môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojím lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles

vášho krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo že pocítite mdloby.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám váš lekár odporučí vysadiť MicardisPlus skôr ako otehotniete alebo ihneď ako zistíte, že ste tehotná, a odporučí vám užívať iný liek namiesto MicardisPlusu. MicardisPlus sa neodporúča v priebehu tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiacoch tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. MicardisPlus sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí ľudia pri užívaní MicardisPlusu majú závraty alebo sa cítia unavení. Neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, keď máte závraty alebo ste unavení.

**MicardisPlus obsahuje mliečny cukor (laktózu) a sorbitol.**

Ak neznášate niektoré cukry, pred užitím MicardisPlusu sa poraďte so svojím lekárom.

**3. Ako užívať MicardisPlus**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase. MicardisPlus môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste MicardisPlus užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg/12,5 mg jedenkrát za deň.

**Ak užijete viac MicardisPlusu, ako máte**

Ak omylom užijete priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, závrat. vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

**Ak zabudnete užiť MicardisPlus**

Ak zabudnete užiť dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete, a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. ***Neužívajte*** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:**

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa\* (často nazývaná „otrava krvi“, je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela), náhly opuch kože a slizníc (angioedém), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb) alebo je častosť ich výskytu neznáma (toxická epidermálna nekrolýza), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartane, avšak pre MicsrdisPlus sa nedá vylúčiť.

**Možné vedľajšie účinky MicardisPlusu:**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), porucha srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skrátený dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku a zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zápal pľúc (bronchitída), aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha videnia, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie brucha (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie, ako je svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín, ochabnutosť svalov, ochorenie podobné chrípke, bolesť, nízke hladiny sodíka, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeňových enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky zaznamenané u jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšie účinky na MicardisPlus, aj keď sa nezaznamenali v klinických štúdiách s týmto liekom.

**Telmisartan**

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), poškodená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť, kašeľ.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia, lieková vyrážka), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), artróza, zápal šliach, znížený hemoglobín (krvná bielkovina), ospalosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc)\*\*.

\*Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

\*\*Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Nie je však známe, či to spôsobil telmisartan.

**Hydrochlorotiazid**

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 ľudí):

nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčíka v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 1 000 ľudí):

znížený počet krvných doštičiek, ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, bolesť hlavy.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 000 ľudí):

zvýšená hodnota pH (narušená acidobázická rovnováha) v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), znížený počet (alebo dokonca nedostatok) buniek v krvi, vrátane zníženého počtu červených a bielych krviniek, závažné alergické reakcie (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), zníženie alebo strata chuti do jedla, nepokoj, mierny závrat, rozmazané alebo žltkasté videnie, zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútnej krátkozrakosti alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída), zápal pankreasu, žalúdočné ťažkosti, zožltnutie pokožky alebo očí (žltačka), príznaky podobné lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), poruchy kože ako zápal žíl v koži, zvýšenú citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, zápal obličiek alebo narušená funkcia obličiek, glukóza v moči (glykozúria), horúčka, narušená rovnováha elektrolytov, vysoké hladiny cholesterolu v krvi, znížený objem krvi, zvýšená hladina glukózy, ťažkosti s regulovaním hladiny glukózy v krvi/moči u pacientov s diagnózou cukrovky alebo tukov v krvi.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať MicardisPlus**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte váš liek v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred vlhkosťou. Tabletu MicardisPlusu vyberte z blistra iba bezprostredne pred užitím.

Niekedy sa pozorovalo, že sa vonkajšia vrstva blistra oddelila od vnútornej medzi jamkami blistra. Ak sa to stane nie je potrebné robiť žiadne opatrenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo MicardisPlus obsahuje**

Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidón, červený oxid železitý (E172), hydroxid sodný, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), sorbitol (E420).

**Ako vyzerá MicardisPlus a obsah balenia**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety sú červeno-biele, dvojvrstvové podlhovasté tablety s vyrytým logom spoločnosti a kódom ’H4’.

MicardisPlus sa dodáva v blistrových baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 84 alebo 98 tabliet alebo v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 28 x 1, 30 x 1 alebo 90 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii Výrobca**

Boehringer Ingelheim International GmbH Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173 Binger str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko Nemecko

a

|  |  |
| --- | --- |
|  | Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  5th km Paiania – Markopoulo  Koropi Attiki, 194 00  Grécko |

a

|  |  |
| --- | --- |
|  | Rottendorf Pharma GmbH  Ostenfelder Straße 51 - 61  D-59320 Ennigerloh  Nemecko |

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  Tél/Tel: +32 2 773 33 11 | **Lietuva**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Lietuvos filialas  Tel.: +370 37 473922 |
| **България**  Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  клон България  Тел: +359 2 958 79 98 | **Luxembourg/Luxemburg**  SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  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 8900 |
| **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 Norway KS  Tlf: +47 66 76 13 00 |
| **Ελλάδα**  Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  Tηλ: +30 2 10 89 06 300 | **Österreich**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Tel: +43 1 80 105-7870 |
| **España**  Boehringer Ingelheim España, S.A.  Tel: +34 93 404 51 00 | | **Polska**  Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  Tel.: +48 22 699 0 699 |
| **France**  Boehringer Ingelheim France S.A.S.  Tél: +33 3 26 50 45 33 | | **Portugal**  Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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 Bucuresti  Tel: +40 21 3022800 |
| **Ireland**  Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  Tel: +353 1 295 9620 | | **Slovenija**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Podružnica Ljubljana  Tel: +386 1 586 40 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími/Tel: +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 Ellas A.E.  Tηλ: +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 | | **United Kingdom**  Boehringer Ingelheim Ltd.  Tel: +44 1344 424 600 |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).

**Písomná informácia pre používateľa**

**MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety**

telmisartan/hydrochlorotiazid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**:

1. Čo je MicardisPlus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MicardisPlus
3. Ako užívať MicardisPlus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MicardisPlus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je MicardisPlus a na čo sa používa**

MicardisPlus je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

* Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisty receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára vo vašom tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
* Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote. Pred výskytom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

**MicardisPlus sa používa na** liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný používaním samotného telmisartanu alebo hydrochlorotiazidu.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MicardisPlus**

**Neužívajte MicardisPlus**

* ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* keď ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfonamidu.
* keď ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu MicardisPlusu vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).
* keď máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie ťažké ochorenie pečene.
* keď máte závažné ochorenie obličiek.
* keď váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú.
* ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, skôr ako začnete užívať MicardisPlus, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať MicardisPlus, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

* nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo keď máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby (’tablety na odvodnenie’), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracaním alebo ste na hemodialýze,
* ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
* obličková arteriálna stenóza (zúžením krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
* ochorenie pečene.
* problémy so srdcom.
* cukrovka.
* dna.
* zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a solí v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
* ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“)–choroba, kde imunitný systém napadá telo.
* liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania MicardisPlusu. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
* ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania MicardisPlusu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

Predtým, ako začnete užívať MicardisPlus, obráťte sa na svojho lekára:

* ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.

- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte MicardisPlus“.

* ak užívate digoxín.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. MicardisPlus sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a musí sa vysadiť, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace. Keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto štádiu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov vo vašom tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú sucho v ústach, slabosť, apatiu, ospanlivosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenenie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestézou, informujte svojho lekára o tom, že užívate MicardisPlus.

MicardisPlus môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

**Deti a dospievajúci**

Užívanie MicardisPlusu u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča.

**Iné lieky a MicardisPlus**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré z lieky. Vzťahuje sa to najmä na lieky, uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s MicardisPlusom:

* lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
* lieky spojené s nízkym obsahom draslíka (hypokaliémia), ako sú diuretiká (’tablety na odvodnenie’), laxatíva (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednisón), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti plesniam), karbenoxolón (používal sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylpenicilínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
* lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory,  cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulancium).
* lieky, na ktoré vplývajú zmeny koncentrácií draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky, ktoré majú kontrolovať váš srdcový rytmus (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacín, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
* lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne prípravky, ako je metformín).
* cholestyramín a kolestipol, lieky na znižovanie hodnôt tukov v krvi.
* lieky na zvyšovanie krvného tlaku, ako je noradrenalín.
* lieky spôsobujúce svalové uvoľnenie, ako je tubokurarín.
* výživové doplnky s obsahom vápnika a alebo vitamínu D.
* anticholinergiká (lieky, ktoré sa používajú v liečbe mnohých porúch, ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, ochorenie motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze), ako je atropín a biperidén.
* amantadín (liek, ktorý sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby a zároveň v liečbe alebo ako prevencia niektorých chorôb spôsobených vírusmi).
* iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
* ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach “Neužívajte MicardisPlus a „Upozornenia a opatrenia“).
* digoxín.

MicardisPlus môže zvýšiť účinok iných liekov, znižujúcich krvný tlak, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín).

Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku vášho iného lieku, ktorý užívate s MicardisPlusom, poraďte sa so svojím lekárom.

Účinok MicardisPlusu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr.aspirín alebo ibuprofén).

**MicardisPlus a jedlo a alkohol**

MicardisPlus môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojím lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles

vášho krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo že pocítite mdloby.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám váš lekár odporučí vysadiť MicardisPlus skôr ako otehotniete alebo ihneď ako zistíte, že ste tehotná a odporučí vám užívať iný liek namiesto MicardisPlusu. MicardisPlus sa neodporúča v priebehu tehotenstva a nesmie sa užívať ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa ak sa užíva po 3. mesiacoch tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. MicardisPlus sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí ľudia pri užívaní MicardisPlusu majú závraty alebo sa cítia unavení. Neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, keď máte závraty alebo ste unavení.

**MicardisPlus obsahuje mliečny cukor (laktózu) a sorbitol.**

Ak neznášate niektoré cukry, pred užitím MicardisPlusu sa poraďte so svojím lekárom.

**3. Ako užívať MicardisPlus**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase. MicardisPlus môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste MicardisPlus užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg/12,5 mg jedenkrát za deň.

**Ak užijete viac MicardisPlusu, ako máte**

Ak omylom užijete priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, závrat. vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

**Ak zabudnete užiť MicardisPlus**

Ak zabudnete užiť dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete, a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. ***Neužívajte*** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:**

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa\* (často nazývaná „otrava krvi“, je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela), náhly opuch kože a slizníc (angioedém), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb) alebo je častosť ich výskytu neznáma (toxická epidermálna nekrolýza), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára.

Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartaneu, avšak pre MicardisPlus sa nedá vylúčiť.

**Možné vedľajšie účinky MicardisPlusu:**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), porucha srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skrátený dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku, zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zápal pľúc (bronchitída), aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha videnia, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie brucha (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie, ako je svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín, ochabnutosť svalov, ochorenie podobné chrípke, bolesť, nízke hladiny sodíka, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeňových enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky zaznamenané u jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšie účinky na MicardisPlus, aj keď sa nezaznamenali v klinických štúdiách s týmto liekom.

**Telmisartan**

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), poškodená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť, kašeľ.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia, lieková vyrážka), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), artróza, zápal šliach, znížený hemoglobín (krvná bielkovina), ospalosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc)\*\*.

\*Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

\*\* Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Nie je však známe, či to spôsobil telmisartan.

**Hydrochlorotiazid**

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 ľudí):

nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčíka v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 1 000 ľudí):

znížený počet krvných doštičiek, ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, bolesť hlavy.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 000 ľudí):

zvýšená hodnota pH (narušená acidobázická rovnováha) v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), znížený počet (alebo dokonca nedostatok) buniek v krvi, vrátane zníženého počtu červených a bielych krviniek, závažné alergické reakcie (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), zníženie alebo strata chuti do jedla, nepokoj, mierny závrat, rozmazané alebo žltkasté videnie, zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútnej krátkozrakosti alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída), zápal pankreasu, žalúdočné ťažkosti, zožltnutie pokožky alebo očí (žltačka), príznaky podobné lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), poruchy kože ako zápal žíl v koži, zvýšenú citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, zápal obličiek alebo narušená funkcia obličiek, glukóza v moči (glykozúria), horúčka, narušená rovnováha elektrolytov, vysoké hladiny cholesterolu v krvi, znížený objem krvi, zvýšená hladina glukózy, ťažkosti s regulovaním hladiny glukózy v krvi/moči u pacientov s diagnózou cukrovky alebo tukov v krvi.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať MicardisPlus**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadné zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte váš liek v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred vlhkosťou.

Niekedy sa pozorovalo, že sa vonkajšia vrstva blistra oddelila od vnútornej medzi jamkami blistra. Ak sa to stane nie je potrebné robiť žiadne opatrenia. Tabletu MicardisPlusu vyberte z blistra iba bezprostredne pred užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo MicardisPlus obsahuje**

Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidón, červený oxid železitý (E172), hydroxid sodný, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), sorbitol (E420).

**Ako vyzerá MicardisPlus a obsah balenia**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety sú červeno-biele, dvojvrstvové podlhovasté tablety s vyrytým logom spoločnosti a kódom ’H8’.

MicardisPlus sa dodáva v blistrových baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 84 alebo 98 tabliet alebo v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 28 x 1, 30 x 1 alebo 90 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii Výrobca**

Boehringer Ingelheim International GmbH Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173 Binger str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko Nemecko

a

|  |  |
| --- | --- |
|  | Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  5th km Paiania – Markopoulo  Koropi Attiki, 194 00  Grécko |

a

|  |  |
| --- | --- |
|  | Rottendorf Pharma GmbH  Ostenfelder Straße 51 - 61  D-59320 Ennigerloh  Nemecko |

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  Tél/Tel: +32 2 773 33 11 | **Lietuva**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Lietuvos filialas  Tel.: +370 37 473922 |
| **България**  Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  клон България  Тел: +359 2 958 79 98 | **Luxembourg/Luxemburg**  SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  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 8900 |
| **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 Norway KS  Tlf: +47 66 76 13 00 |
| **Ελλάδα**  Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  Tηλ: +30 2 10 89 06 300 | **Österreich**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Tel: +43 1 80 105-7870 |
| **España**  Boehringer Ingelheim España, S.A.  Tel: +34 93 404 51 00 | | **Polska**  Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  Tel.: +48 22 699 0 699 |
| **France**  Boehringer Ingelheim France S.A.S.  Tél: +33 3 26 50 45 33 | | **Portugal**  Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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 Bucuresti  Tel: +40 21 3022800 |
| **Ireland**  Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  Tel: +353 1 295 9620 | | **Slovenija**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Podružnica Ljubljana  Tel: +386 1 586 40 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími/Tel: +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 Ellas A.E.  Tηλ: +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 | | **United Kingdom**  Boehringer Ingelheim Ltd.  Tel: +44 1344 424 600 |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).

**Písomná informácia pre používateľa**

**MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety**

telmisartan/hydrochlorotiazid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**:

1. Čo je MicardisPlus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MicardisPlus
3. Ako užívať MicardisPlus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MicardisPlus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je MicardisPlus a na čo sa používa**

MicardisPlus je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

* Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisty receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára vo vašom tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
* Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote. Pred výskytom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

**MicardisPlus sa používa na** liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný MicardisPlusom 80/12,5 alebo u pacientov predtým stabilizovaných podaním telmisartanu a hydrochlorotiazidu, každého samostatne.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MicardisPlus**

**Neužívajte MicardisPlus**

* ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* keď ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfonamidu.
* keď ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu MicardisPlusu vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).
* keď máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie ťažké ochorenie pečene.
* keď máte závažné ochorenie obličiek.
* keď váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú.
* ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, skôr ako začnete užívaťMicardisPlus, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať MicardisPlus, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

* nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo keď máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby (’tablety na odvodnenie’), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracaním alebo ste na hemodialýze.
* ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
* obličková arteriálna stenóza (zúžením krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
* ochorenie pečene.
* problémy so srdcom.
* cukrovka.
* dna.
* zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a solí v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
* ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“) – choroba, kde imunitný systém napadá telo.
* liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania MicardisPlusu. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
* ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania MicardisPlusu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

Predtým, ako začnete užívať MicardisPlus, obráťte sa na svojho lekára:

* ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.

- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte MicardisPlus“.

* ak užívate digoxín.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. MicardisPlus sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a musí sa vysadiť, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace. Keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto štádiu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov vo vašom tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú sucho v ústach, slabosť, apatiu, ospanlivosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenenie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestézou, informujte svojho lekára o tom, že užívate MicardisPlus.

MicardisPlus môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

**Deti a dospievajúci**

Užívanie MicardisPlusu u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča.

**Iné lieky a MicardisPlus**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré  lieky. Vzťahuje sa to najmä na lieky, uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s MicardisPlusom:

* lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
* lieky spojené s nízkym obsahom draslíka (hypokaliémia), ako sú diuretiká (’tablety na odvodnenie’), laxatíva (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednisón), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti plesniam), karbenoxolón (používal sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylpenicilínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
* lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory,  cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulancium).
* lieky, na ktoré vplývajú zmeny koncentrácií draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky, ktoré majú kontrolovať váš srdcový rytmus (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky, ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacín, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
* lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne prípravky, ako je metformín).
* cholestyramín a kolestipol, lieky na znižovanie hodnôt tukov v krvi.
* lieky na zvyšovanie krvného tlaku, ako je noradrenalín.
* lieky spôsobujúce svalové uvoľnenie, ako je tubokurarín.
* výživové doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D.
* anticholinergiká (lieky, ktoré sa používajú v liečbe mnohých porúch ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, ochorenie motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze), ako je atropín a biperidén.
* amantadín (liek, ktorý sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby a zároveň v liečbe alebo ako prevencia niektorých chorôb spôsobených vírusmi).
* iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
* ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach “Neužívajte MicardisPlus a „Upozornenia a opatrenia“).
* digoxín.

MicardisPlus môže zvýšiť účinok iných liekov, znižujúcich krvný tlak, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín).

Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku vášho iného lieku, ktorý užívate s MicardisPlusom, poraďte sa so svojím lekárom.

Účinok MicardisPlusu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr.aspirín alebo ibuprofén).

**MicardisPlus a jedlo a alkohol**

MicardisPlus môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojím lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles

vášho krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo že pocítite mdloby.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám váš lekár odporučí vysadiť MicardisPlus skôr ako otehotniete alebo ihneď ako zistíte, že ste tehotná, a odporučí vám užívať iný liek namiesto MicardisPlusu. MicardisPlus sa neodporúča v priebehu tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiacoch tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. MicardisPlus sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí ľudia pri užívaní MicardisPlusu majú závraty alebo sa cítia unavení. Neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, keď máte závraty alebo ste unavení.

**MicardisPlus obsahuje mliečny cukor (laktózu) a sorbitol.**

Ak neznášate niektoré cukry, pred užitím MicardisPlusu sa poraďte so svojím lekárom.

**3. Ako užívať MicardisPlus**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase. MicardisPlus môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste MicardisPlus užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg/12,5 mg jedenkrát za deň.

**Ak užijete viac MicardisPlusu, ako máte**

Ak omylom užijete priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, závrat. vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

**Ak zabudnete užiť MicardisPlus**

Ak zabudnete užiť dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete, a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. ***Neužívajte*** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:**

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa\* (často nazývaná „otrava krvi“, je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela), náhly opuch kože a slizníc (angioedém), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb) alebo je častosť ich výskytu neznáma (toxická epidermálna nekrolýza), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára.

Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartaneu, avšak pre MicardisPlus sa nedá vylúčiť.

**Možné vedľajšie účinky MicardisPlusu:**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), porucha srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skrátený dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku, zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zápal pľúc (bronchitída), aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha videnia, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie brucha (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie, ako je svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín, ochabnutosť svalov, ochorenie podobné chrípke, bolesť, nízke hladiny sodíka, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeňových enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky zaznamenané u jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšie účinky na MicardisPlus, aj keď sa nezaznamenali v klinických štúdiách s týmto liekom.

**Telmisartan**

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), poškodená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť, kašeľ.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia, lieková vyrážka), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), artróza, zápal šliach, znížený hemoglobín (krvná bielkovina), ospalosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc)\*\*.

\*Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

\*\* Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Nie je však známe, či to spôsobil telmisartan.

**Hydrochlorotiazid**

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 ľudí):

nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčíka v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 1 000 ľudí):

znížený počet krvných doštičiek, ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, bolesť hlavy.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 000 ľudí):

zvýšená hodnota pH (narušená acidobázická rovnováha) v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), znížený počet (alebo dokonca nedostatok) buniek v krvi, vrátane zníženého počtu červených a bielych krviniek, závažné alergické reakcie (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), zníženie alebo strata chuti do jedla, nepokoj, mierny závrat, rozmazané alebo žltkasté videnie, zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútnej krátkozrakosti alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída), zápal pankreasu, žalúdočné ťažkosti, zožltnutie pokožky alebo očí (žltačka), príznaky podobné lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), poruchy kože ako zápal žíl v koži, zvýšenú citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, zápal obličiek alebo narušená funkcia obličiek, glukóza v moči (glykozúria), horúčka, narušená rovnováha elektrolytov, vysoké hladiny cholesterolu v krvi, znížený objem krvi, zvýšená hladina glukózy, ťažkosti s regulovaním hladiny glukózy v krvi/moči u pacientov s cukrovkou alebo tukov v krvi.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať MicardisPlus**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte váš liek v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred vlhkosťou. Tabletu MicardisPlusu vyberte z blistra iba bezprostredne pred užitím.

Niekedy sa pozorovalo, že sa vonkajšia vrstva blistra oddelila od vnútornej medzi jamkami blistra. Ak sa to stane nie je potrebné robiť žiadne opatrenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo MicardisPlus obsahuje**

Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidón, žltý oxid železitý (E172), hydroxid sodný, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), sorbitol (E420).

**Ako vyzerá MicardisPlus a obsah balenia**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety sú žlto-biele, dvojvrstvové podlhovasté tablety s vyrytým logom spoločnosti a kódom ’H9’.

MicardisPlus sa dodáva v blistrových baleniach obsahujúcich 14, 28, 56 alebo 98 tabliet alebo v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 28 x 1, 30 x 1 alebo 90 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii Výrobca**

Boehringer Ingelheim International GmbH Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173 Binger str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko Nemecko

a

|  |  |
| --- | --- |
|  | Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  5th km Paiania – Markopoulo  Koropi Attiki, 194 00  Grécko |

a

|  |  |
| --- | --- |
|  | Rottendorf Pharma GmbH  Ostenfelder Straße 51 - 61  D-59320 Ennigerloh  Nemecko |

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  Tél/Tel: +32 2 773 33 11 | **Lietuva**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Lietuvos filialas  Tel.: +370 37 473922 |
| **България**  Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  клон България  Тел: +359 2 958 79 98 | **Luxembourg/Luxemburg**  SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  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 8900 |
| **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 Norway KS  Tlf: +47 66 76 13 00 |
| **Ελλάδα**  Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  Tηλ: +30 2 10 89 06 300 | **Österreich**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Tel: +43 1 80 105-7870 |
| **España**  Boehringer Ingelheim España, S.A.  Tel: +34 93 404 51 00 | | **Polska**  Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  Tel.: +48 22 699 0 699 |
| **France**  Boehringer Ingelheim France S.A.S.  Tél: +33 3 26 50 45 33 | | **Portugal**  Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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 Bucuresti  Tel: +40 21 3022800 |
| **Ireland**  Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  Tel: +353 1 295 9620 | | **Slovenija**  Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  Podružnica Ljubljana  Tel: +386 1 586 40 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími/Tel: +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 Ellas A.E.  Tηλ: +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 | | **United Kingdom**  Boehringer Ingelheim Ltd.  Tel: +44 1344 424 600 |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).