

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettá

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Egy tablettá 112 mg laktóz-monohidrátot és 169 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tablettá.

Piros és fehér színű, ovális alakú, 5,2 mm-es kétrétegű tablettá, mélynyomású 'H4' kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A MicardisPlus állandó dózisösszetételű (40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallt, ha telmizartán-monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A MicardisPlus tablettá alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők adagját külön-külön, egyénre szabottan meghatározni. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- Napi egy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettá adható, ha Micardis 40 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.
- Napi egy MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettá adható, ha Micardis 80 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.

#### *Speciális csoportok*

#### Károsodott veseműködésű betegek

Időszakosan ajánlott ellenőrizni a veseműködést (lásd 4.4 pont).

#### Károsodott májműködésű betegek

Enyhe-középsúlyos májkárosodás esetén a napi adag nem lehet több egy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettánál. Súlyos májkárosodásban nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása. A tiazid-

diuretikumokat beszűkült májműködésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

#### Idős betegek

Nem szükséges módosítani az adagolást.

#### Gyermekpopuláció

A MicardisPlus hatásosságát és biztonságosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A MicardisPlus tableta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt:*

A MicardisPlus-t a tableta higroszkópos tulajdonsága miatt a zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak obstructív rendellenességei.
- Súlyos májműködési zavar.
- Súlyos veseműködési zavar (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Terhesség

Angiotenzin II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

#### Májkárosodás

A MicardisPlus tableta nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben (lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezekben a betegekben a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, beszűkült májműködésű, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával.

## Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel való kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának veszélyével jár.

## Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

A MicardisPlus nem adható súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Veseátültetésen nemrégiben átesett betegekben nincsenek tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával. Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedők MicardisPlus-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű időszakosan ellenőrizni a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban a tiazid-diuretikumok adása kapcsán azotaemia fordulhat elő.

## Intravascularis hypovolaemia

Symptomaticus hypotonia léphet fel, különösen a gyógyszer első adagja után azon betegekben, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisu diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a MicardisPlus adagolásának elkezdése előtt ezeket az állapotokat normalizálni kell.

## A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása következtében hypotoniát, syncopét, hyperkalaemiát és a vesefunkció változásait (többek között akut veseelégtelenséget) jelentettek érzékeny egyéneknél, különösen olyan gyógyszerekkel történő kombinációban, amelyek szintén erre a rendszerre hatnak. Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (pl. a telmizartán együttadása más renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlókkal) nem ajánlott. Ha az együttadást szükségesnek ítélik, a veseműködés szoros monitorozása javasolt.

## Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegekben, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos congestiv szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis stenosisát), az e rendszerre ható gyógyszerekkel való kezelés során akut hypotoniát, hyperazotaemiát, oliguriát vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

## Primer aldosteronismus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronismusban rendszerint hatástalanok, ezért nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása.

## Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aortastenosis vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

## Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a telmizartán diabeteses betegeknél inzulin- vagy antidiabetikus kezelés mellett hypoglykaemiát okozhat. Ezért ezeknél a betegeknél megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése, továbbá az inzulin vagy az antidiabetikumok adagjának módosítása válhat szükségessé. A latens diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérum koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik, mindazonáltal a MicardisPlus tablettában található, 12,5 mg-os adagokkal kapcsolatosan alig vagy

egyáltalán nem észleltek ilyen hatást. A tiazid-kezelés során hyperuricaemia, ill. típusos köszvényes roham alakulhat ki.

### Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknél általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérum-elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloraeiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álomosság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl. émelygés, hányás (lásd 4.8 pont).

#### - Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrózisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen per os elektrolit-bevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop hormon (ACTH)-kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

#### - Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a MicardisPlus telmizartán komponense angiotenzin II (AT<sub>1</sub>)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a MicardisPlus alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a beszűkült veseműködés és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítményeket óvatosan kell adni MicardisPlus-t szedő betegeknek (lásd 4.5 pont).

#### - Hyponatraemia és hypochloraeiás alkalosis

Nincs arra bizonyíték, hogy a MicardisPlus csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-okozta hyponatraemia kialakulását. A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

#### - Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérum kalciumszint intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy-működés vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

#### - Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

### Szorbit és laktóz-monohidrát

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot és szorbitot tartalmaz, ezért a ritkán előforduló, örökletes fruktóz-és/vagy galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor antagonistákhoz képest a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegekben. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hypertoniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

## Egyéb

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

## Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegekben fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal kezelt betegekben systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid-diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, javasolt a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett területek védelme.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Lítium

A szérumban lévő lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor antagonisták adásakor is beszámoltak erről (pl. MicardisPlus). Ezért lítium és MicardisPlus együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlen ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumban lévő lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium, szalicilsav és származékai)

Ilyen anyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potenciórozhatják a hidroklorotiazid szérumban lévő káliumszintet csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliumvisszatartó diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítmények, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérumban lévő káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

### Gyógyszerek, melyek hatását a szérumban lévő káliumszint zavara befolyásolja

Időközönként ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a MicardisPlus-t ilyen gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, torsades de pointes kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiarrhythmias szerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis torsades de pointes kialakulására hajlamosít:

- I a osztályú antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- III osztályú antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid)
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol)
- egyéb szerek (pl. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.)

### Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

### Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatását.

### Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

### Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid okozta esetlegesen funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktát acidosis veszélye miatt.

### Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

### Nem szteroid gyulladásgátlók

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát  $AUC_{0-24}$ - és  $C_{max}$ -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

### Nem-depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potencírozhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

### Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfipirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérum húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfipirazon adagjának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

## Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérum kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérum kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani az adagokat.

## Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

## Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid-diuretikumok biohasznosulását.

## Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

## Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok a renalis kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myelosuppressiv hatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofen, amifosztin. Ezenkívül az orthostaticus hypotoniát az alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok súlyosbíthatják.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont).

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A MicardisPlus terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont - „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”).

Amennyiben az ATII-receptor antagonisták-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.



Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok átjutnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. A magzatban elektrolit-zavarokat, és esetleg más, felnőttekben megfigyelt rendellenességeket is előidézhetnek. Tiazidokkal kezelt anyák újszülöttjeiben thrombocytopeniáról, továbbá foetalis vagy neonatalis icterus kialakulásáról számoltak be.

#### Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a MicardisPlus szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a MicardisPlus alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén. A tiazidok bejutnak az anyatejbe, és gátolhatják a tejelválasztást.

#### Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a vérnyomáscsökkentőkkel (például a MicardisPlus-szal) történő kezelés során olykor szédülés vagy álmoság léphet fel.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angioedema a ritkán ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a MicardisPlus-t szedők és a csak telmizartánnal kezelték közt hasonló volt az 1471 betegben végzett, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban, melyekben a betegek vagy telmizartánt és hidroklorotiazidot ( $n = 835$ ), vagy csak telmizartánt kaptak ( $n = 636$ ). A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva –, melyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ( $p \leq 0,05$ ). Olyan mellékhatások, melyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, a MicardisPlus alkalmazása során kialakulhatnak.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Ritka:

Bronchitis, pharyngitis, sinusitis

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Systemás lupus erythematosus fellángolása vagy aktiválódása <sup>1</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hypokalaemia
Ritka:	Hyperuricaemia, hyponatraemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás
Ritka:	Depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Nem gyakori:	Syncope, paraesthesia
Ritka:	Insomnia, alvászavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Ritka:	Látászavarok, homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Tachycardia, arrhythmia
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hypotonia, orthostaticus hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Dyspnoe
Ritka:	Respirációs distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonaris oedemát is)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hasmenés, szájszárazság, flatulencia
Ritka:	Hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar, hányás, gyomorhurut
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Ritka:	Kóros májfunkciós értékek/májbetegség <sup>2</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Angiooedema (halálos kimenetellel is), erythema, pruritus, bőrkiütés, hyperhidrosis, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Hátfájás, izomgörcs, myalgia
Ritka:	Arthralgia, izommerevség, végtagfájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom
Ritka:	Influenzaszerű tünetek, fájdalom

## Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori:	Emelkedett húgysavszint a vérben
Ritka:	Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett kreatinin-foszfokináz-aktivitás a vérben, emelkedett májenzim-aktivitás

1: a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

2: a további információkat lásd a „A kiválasztott mellékhatások leírása” alponban.

### *További tudnivalók az egyes hatóanyagokról*

A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások MicardisPlus tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

### Telmizartán:

A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebót kapó és a telmizartánnal kezelt betegekénél.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általánosságban hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegekben (41,4%) és a placebo-kezelésben részesülőkben (43,9%). A következőkben felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal kezelt hypertoniás résztvevőinél vagy 50 éves illetve annál idősebb, a cardiovascularis események kialakulásának magas kockázatával rendelkező résztvevőinél jelentkeztek.

### Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem gyakori:	Felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzés, beleértve a cystitist
Ritka:	Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket <sup>3</sup> is beleértve

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Anaemia
Ritka:	Eosinophilia, thrombocytopenia

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók
--------	---------------------------------------

### Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Hyperkalaemia
Ritka:	Hypoglykaemia (cukorbetegéknél)

### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori:	Bradycardia
--------------	-------------

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Aluszékonyság
--------	---------------

### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Köhögés
Nagyon ritka:	Interstitialis tüdőbetegség <sup>3</sup>

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Gyomorpanaszok
--------	----------------

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka:	Ekzema, gyógyszer okozta kiütés, toxikus bőrkkiütés
--------	-----------------------------------------------------

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Arthrosis, infájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Vesekárosodás, beleértve a heveny veseelégtelenséget
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Ritka:	Csökkent hemoglobinszint

3: a további információkat lásd a „A kiválasztott mellékhatások leírása” alponban.

#### Hidroklorotiazid:

A hidroklorotiazid hypovolaemiát okozhat, ill. súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya (lásd 4.4 pont).

Hidroklorotiazid-monoterápia során a következő ismeretlen gyakoriságú mellékhatásokat észlelték:

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nem ismert:	Sialoadenitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Aplasticus és haemolyticus anaemia, csontvelő-depresszió, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók
Endokrin betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Nem megfelelően beállított diabetes mellitus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Étvágytalanság, étvágycsökkenés, elektrolit-zavarok, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypovolaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem ismert:	Nyugtalanág
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Szédülékenység
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem ismert:	Xanthopsia
Érbetegségek és tünetek	
Nem ismert:	Necrotizáló vasculitis
Emésztőszervi betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorpanaszok
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert:	Sárgaság (hepatocelluláris vagy cholestaticus icterus)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert:

Lupus-szerű tünetegyüttes, fényérzékenységi reakciók, cutan vasculitis, toxikus epidermalis necrolysis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert:

Gyengeség

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert:

Interstitialis nephritis, vesekárosodás, glycosuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert:

Láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem ismert:

Emelkedett trigliceridszint

A kiválasztott mellékhatások leírása:

Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Sepsis

A PRoFESS-vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

## **4.9 Túladagolás**

A telmizartán túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

Tünetek

A telmizartán túladagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túladagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloroemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. egyes antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

Kezelés

A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelés szükséges. A kezelés a bevétel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásának bizonyulhat túladagoláskor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták és diuretikumok, ATC kód: C09DA07

A MicardisPlus az angiotenzin II-receptor antagonistá telmizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A MicardisPlus naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT<sub>1</sub>) receptor antagonistá. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán lezorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT<sub>1</sub> receptor altípusról. Nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT<sub>1</sub>-receptoron. Szelektíven kötődik az AT<sub>1</sub>-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT<sub>2</sub>- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionsatornákat. Nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza. Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os dózisok alkalmazása esetén placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertoniás betegekben a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-inhibitort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihipertenzív kezelést hasonlították össze.

A PRoFESS („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegekben a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os konfidencia intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartánt szedő betegekben növekedett (0,33%) [RR 2,07 (95%-os konfidencia intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

A telmizartán mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg ismeretlen.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazidok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renalis tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldoszteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége; csökken a szérum káliumszint. A tiazidokkal együtt adott telmizartán – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja a vizelethajtók káliumürítést fokozó hatását. Hidroklorotiazid adása után 2 órán belül jelentkeznek, kb. 4 óra elteltével tetőzik, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad a diuretikus hatás.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

Az állandó dózisösszetételű kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges önkéntesekben azt tapasztalták, hogy a hidroklorotiazid és a telmizartán együttdadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

### Felszívódás

Telmizartán: per os alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5-1,5 órával a bevétel után éri el a csúcspontot. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tabletta adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC csekély mértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. A per os alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével aránytalanul emelkedik a plazmaszint (a  $C_{max}$  és az AUC értéke). Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a MicardisPlus-t per os alkalmazva kb. 1-3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid plazma-csúskoncentrációja. A kumulatív renalis kiválasztás alapján a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60%-os.

### Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat ( $V_{dss}$ ) hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 68%-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat 0,83-1,14 l/kg.

### Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiaiilag inaktív acil-glükuroniddá. Emberben az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja.  $^{14}C$ -izotóppal jelzett telmizartán egyszeri adagjának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróm P450 izoenzimek.

A hidroklorotiazid emberben nem metabolizálódik.

### Elimináció

Telmizartán: az intravénásan vagy per os adott,  $^{14}C$ -izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (>97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A per os alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e >1500 ml/perc. A terminális elminációs felezési idő > 20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A per os adag kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renalis clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10-15 óra.

### *Különleges betegcsoportok*

#### Időskor

65 évesnél fiatalabb, ill. idősebb betegekben a telmizartán farmakokinetikája nem különbözik.

#### Nem

A telmizartán plazmaszintje nőkben 2-3-szor magasabb, mint férfiakban. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőkben inkább magasabb volt, mint férfiakban; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

#### Vesekárosodás

A telmizartán eliminációjában nincs szerepe a renalis kiválasztásnak.

Az enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, átlagosan 50 ml/perc) szenvedőkben szerzett csekély tapasztalatok alapján beszűkült veseműködésű betegek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását. A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegekben a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegekben kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

#### Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot együtt adtak normotenzios patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, melyek ismertek az angiotenzin-konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból is, a következők voltak: a vörösvérsejt-jellemzők (vörösvérsejtszám, haemoglobinszint és haematocritérték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatininszint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-laesiók élettani sóoldat per os adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetők vagy legalábbis mérsékelhetők voltak. Kutyában a vesetubulusok kitágulását és atrophiáját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellen. Mindazonáltal a hidroklorotiazid terápiás alkalmazása során szerzett bőséges tapasztalat nem támasztja alá, hogy fokozná a daganatképződés gyakoriságát.



A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát  
Kukoricakeményítő  
Meglumin  
Mikrokristályos cellulóz  
Povidon (K25)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Nátrium-hidroxid  
Karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú)  
Szorbit (E420).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/alumínium buborécsomagolás (PA/Al/PVC/Al vagy PA/PA/Al/PVC/Al).  
Egy buborécsomagolás 7 vagy 10 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

- 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buborécsomagolás, vagy
- 28 × 1, 30 × 1 vagy 90 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborécsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tabletták higroszkópos tulajdonsága miatt a MicardisPlus-t zárt buborécsomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buborécsomagolásból. Szórványosan észlelték a buborécsomagolás külső és belső rétegének szétválását a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben beavatkozásra nincs szükség.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. április 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. április 19.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettá

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként

Ismert hatású segédanyagok:

Egy tablettá 112 mg laktóz-monohidrátot és 338 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tablettá.

Piros és fehér színű, ovális alakú, 6,2 mm-es kétrétegű tablettá, mélynyomású 'H8' kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A MicardisPlus állandó dózisösszetételű (80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallt, ha telmizartán-monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A MicardisPlus tablettá alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők adagját külön-külön, egyénre szabottan meghatározni. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- Napi egy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettá adható, ha Micardis 40 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.
- Napi egy MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettá adható, ha Micardis 80 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.

#### *Speciális csoportok*

#### Károsodott veseműködésű betegek

Időszakosan ajánlott ellenőrizni a veseműködést (lásd 4.4 pont).

#### Károsodott májműködésű betegek

Enyhe-középsúlyos májkárosodás esetén a napi adag nem lehet több egy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettánál. Súlyos májkárosodásban nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása. A tiazid-

diuretikumokat beszűkült májműködésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

#### Idős betegek

Nem szükséges módosítani az adagolást.

#### Gyermekpopuláció

A MicardisPlus hatásosságát és biztonságosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A MicardisPlus tableta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt:*

A MicardisPlus-t a tableta higroszkópos tulajdonsága miatt a zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak obstructív rendellenességei,
- Súlyos májműködési zavar.
- Súlyos veseműködési zavar (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Terhesség

Angiotenzin II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

#### Májkárosodás

A MicardisPlus tableta nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben (lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezekben a betegekben a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, beszűkült májműködésű, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával.

## Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel való kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának veszélyével jár.

## Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

A MicardisPlus nem adható súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Veseátültetésen nemrégiben átesett betegekben nincsenek tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával. Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedők MicardisPlus-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű időszakosan ellenőrizni a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban a tiazid-diuretikumok adása kapcsán azotaemia fordulhat elő.

## Intravascularis hypovolaemia

Symptomaticus hypotonia léphet fel, különösen a gyógyszer első adagja után azon betegekben, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózísú diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a MicardisPlus adagolásának elkezdése előtt ezeket az állapotokat normalizálni kell.

## A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása következtében hypotoniát, syncopét, hyperkalaemiát és a vesefunkció változásait (többek között akut veseelégtelenséget) jelentettek érzékeny egyéneknél, különösen olyan gyógyszerekkel történő kombinációban, amelyek szintén erre a rendszerre hatnak. Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (pl. a telmizartán együttadása más renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlókkal) nem ajánlott. Ha az együttadást szükségesnek ítélik, a veseműködés szoros monitorozása javasolt.

## Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegekben, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos congestiv szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis stenosisát), az e rendszerre ható gyógyszerekkel való kezelés során akut hypotoniát, hyperazotaemiát, oliguriát vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

## Primer aldosteronismus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronismusban rendszerint hatástalanok, ezért nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása.

## Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aortastenosis vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

## Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a telmizartán diabeteses betegeknél inzulin- vagy antidiabetikus kezelés mellett hypoglykaemiát okozhat. Ezért ezeknél a betegeknél megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése, továbbá az inzulin vagy az antidiabetikumok adagjának módosítása válhat szükségessé. A latens diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérum koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik, mindazonáltal a MicardisPlus tablettában található, 12,5 mg-os adagokkal kapcsolatosan alig vagy

egyáltalán nem észleltek ilyen hatást. A tiazid-kezelés során hyperuricaemia, ill. típusos köszvényes roham alakulhat ki.

### Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknél általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérum-elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloraeiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álomosság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl. émelygés, hányás (lásd 4.8 pont).

#### - Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrózisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen per os elektrolit-bevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop hormon (ACTH)-kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

#### - Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a MicardisPlus telmizartán komponense angiotenzin II (AT<sub>1</sub>)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a MicardisPlus alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a beszűkült veseműködés és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítményeket óvatosan kell adni MicardisPlus-t szedő betegeknek (lásd 4.5 pont).

#### - Hyponatraemia és hypochloraeiás alkalosis

Nincs arra bizonyíték, hogy a MicardisPlus csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-okozta hyponatraemia kialakulását. A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

#### - Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérum kalciumszint intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigyműködés vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

#### - Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

### Szorbit és laktóz-monohidrát

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot és szorbitot tartalmaz, ezért a ritkán előforduló, örökletes fruktóz-és/vagy galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor antagonistákhoz képest a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegekben. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hypertoniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

## Egyéb

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

## Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegekben fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal kezelt betegekben systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid-diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, javasolt a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett területek védelme.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Lítium

A szérumban lévő lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor antagonisták adásakor is beszámoltak erről (pl. MicardisPlus). Ezért lítium és MicardisPlus együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlen ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumban lévő lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium, szalicilsav és származékai)

Ilyen anyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potencírozhatják a hidroklorotiazid szérumban lévő káliumszintet csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliumvisszatartó diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítmények, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérumban lévő káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

### Gyógyszerek, melyek hatását a szérumban lévő káliumszint zavara befolyásolja

Időközönként ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a MicardisPlus-t ilyen gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, torsades de pointes kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiarrhythmias szerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis torsades de pointes kialakulására hajlamosít:

- I a osztályú antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- III osztályú antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid)
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol)
- egyéb szerek (pl. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.)

### Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

### Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatását.

### Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4. pont).

### Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid okozta esetlegesen funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktát acidosis veszélye miatt.

### Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

### Nem szteroid gyulladásgátlók

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát  $AUC_{0-24}$ - és  $C_{max}$ -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

### Nem-depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potencírozhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

### Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfipirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérum húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfipirazon adagjának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.



## Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérum kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérum kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani az adagokat.

## Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

## Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid-diuretikumok biohasznosulását.

## Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

## Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok a renalis kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myelosuppressiv hatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofen, amifosztin. Ezenkívül az orthostaticus hypotoniát az alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok súlyosbíthatják.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4. pont).

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A MicardisPlus terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont - „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”).

Amennyiben az ATII-receptor antagonisták-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok átjutnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. A magzatban elektrolit-zavarokat, és esetleg más, felnőttekben megfigyelt rendellenességeket is előidézhetnek. Tiazidokkal kezelt anyák újszülöttjeiben thrombocytopeniáról, továbbá foetalis vagy neonatalis icterus kialakulásáról számoltak be.

#### Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a MicardisPlus szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a MicardisPlus alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén. A tiazidok bejutnak az anyatejbe, és gátolhatják a tejelválasztást.

#### Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a vérnyomáscsökkentőkkel (például a MicardisPlus-szal) történő kezelés során olykor szédülés vagy álmoság léphet fel.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angioedema a ritkán ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a MicardisPlus-t szedők és a csak telmizartánnal kezelték közt hasonló volt az 1471 betegben végzett, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban, melyekben a betegek vagy telmizartánt és hidroklorotiazidot ( $n = 835$ ), vagy csak telmizartánt kaptak ( $n = 636$ ). A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva –, melyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ( $p \leq 0,05$ ). Olyan mellékhatások, melyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, a MicardisPlus alkalmazása során kialakulhatnak.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Ritka:

Bronchitis, pharyngitis, sinusitis

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Systemás lupus erythematosus fellángolása vagy aktiválódása <sup>1</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hypokalaemia
Ritka:	Hyperuricaemia, hyponatraemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás
Ritka:	Depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Nem gyakori:	Syncope, paraesthesia
Ritka:	Insomnia, alvászavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Ritka:	Látászavarok, homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Tachycardia, arrhythmia
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hypotonia, orthostaticus hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Dyspnoe
Ritka:	Respirációs distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonaris oedemát is)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hasmenés, szájszárazság, flatulencia
Ritka:	Hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar, hányás, gyomorhurut
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Ritka:	Kóros májfunkciós értékek/májbetegség <sup>2</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Angiooedema (halálos kimenetellel is), erythema, pruritus, bőrkiütés, hyperhidrosis, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Hátfájás, izomgörcs, myalgia
Ritka:	Arthralgia, izommerevség, végtagfájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom
Ritka:	Influenzaszerű tünetek, fájdalom

## Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori:	Emelkedett húgysavszint a vérben
Ritka:	Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett kreatinin-foszfokináz-aktivitás a vérben, emelkedett májenzim-aktivitás

1: a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

2: a további információkat lásd a „A kiválasztott mellékhatások leírása” alpontban.

### *További tudnivalók az egyes hatóanyagokról*

A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások MicardisPlus tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

### Telmizartán:

A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebót kapó és a telmizartánnal kezelt betegekénél.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általánosságban hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegekben (41,4%) és a placebo-kezelésben részesülőkben (43,9%). A következőkben felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal kezelt hypertóniás résztvevőinél vagy 50 éves illetve annál idősebb, a cardiovascularis események kialakulásának magas kockázatával rendelkező résztvevőinél jelentkeztek.

### Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem gyakori:	Felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzés, beleértve a cystitist
Ritka:	Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket <sup>3</sup> is beleértve

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Anaemia
Ritka:	Eosinophilia, thrombocytopenia

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók
--------	---------------------------------------

### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Hyperkalaemia
Ritka:	Hypoglykaemia (cukorbetegknél)

### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori:	Bradycardia
--------------	-------------

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Aluszékonyság
--------	---------------

### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Köhögés
Nagyon ritka:	Interstitialis tüdőbetegség <sup>3</sup>

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Gyomorpanaszok
--------	----------------

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka:	Ekzema, gyógyszer okozta kiütés, toxikus bőrkiütés
--------	----------------------------------------------------

### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Ritka:	Arthrosis, ínfájdalom
--------	-----------------------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek  
Nem gyakori Vesekárosodás, beleértve a heveny veseelégtelenséget

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók  
Nem gyakori: Asthenia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei  
Ritka: Csökkent hemoglobinszint

3: a további információkat lásd a „A kiválasztott mellékhatások leírása” alpontban.

#### Hidroklorotiazid:

A hidroklorotiazid hypovolaemiát okozhat, ill. súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya (lásd 4.4 pont).

Hidroklorotiazid-monoterápia során a következő ismeretlen gyakoriságú mellékhatásokat észlelték:

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések  
Nem ismert: Sialoadenitis

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek  
Nem ismert: Aplaszticus és haemolyticus anaemia, csontvelő-depresszió, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek  
Nem ismert: Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók

Endokrin betegségek és tünetek  
Nem ismert: Nem megfelelően beállított diabetes mellitus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek  
Nem ismert: Étvágytalanság, étvágycsökkenés, elektrolit-zavarok, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypovolaemia

Pszichiátriai kórképek  
Nem ismert: Nyugtalanosság

Idegrendszeri betegségek és tünetek  
Nem ismert: Szédülékenység

Szembetegségek és szemészeti tünetek  
Nem ismert: Xanthopsia

Érbetegségek és tünetek  
Nem ismert: Necrotizáló vasculitis

Emésztőszervi betegségek és tünetek  
Nem ismert: Hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorpanaszok

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek  
Nem ismert: Sárgaság (hepatocelluláris vagy cholestaticus icterus)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei  
Nem ismert: Lupus-szerű tünetegyüttes, fényérzékenységi reakciók, cutan vasculitis, toxikus epidermalis necrolysis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei  
Nem ismert: Gyengeség

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek  
Nem ismert: Interstitialis nephritis, vesekárosodás, glycosuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók  
Nem ismert: Láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei  
Nem ismert: Emelkedett trigliceridszint

#### A kiválasztott mellékhatások leírása:

##### Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós értékek/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

##### Sepsis

A PRoFESS-vizsgálatban a telmizartán esetén a placebóhoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

##### Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

## **4.9 Túlادagolás**

A telmizartán túlادagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

##### Tünetek

A telmizartán túlادagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túlادagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloraemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túlادagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. egyes antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

##### Kezelés

A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelés szükséges. A kezelés a bevétel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásúnak bizonyulhat túlادagoláskor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámias tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták és diuretikumok, ATC kód: C09DA07

A MicardisPlus az angiotenzin II-receptor antagonistá temizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A MicardisPlus naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT<sub>1</sub>) receptor antagonistá. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán lezorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT<sub>1</sub> receptor altípusról. Nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT<sub>1</sub>-receptoron. Szelektíven kötődik az AT<sub>1</sub>-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT<sub>2</sub>- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionszatórnákat. Nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza. Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os dózisok alkalmazása esetén placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertoniás betegekben a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihipertenzív kezelést hasonlították össze.

A PRoFESS („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknel a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os konfidencia intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartánt szedő betegeknel növekedett (0,33%) [RR 2,07 (95%-os konfidencia intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehet.

A telmizartán mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg ismeretlen.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazidok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renális tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldoszteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége; csökken a szérúm káliumszint. A tiazidokkal együtt adott telmizartán – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja a vizelethajtók

káliumürítést fokozó hatását. Hidroklorotiazid adása után 2 órán belül jelentkeznek, kb. 4 óra elteltével tetőznek, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad a diuretikus hatás.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

Az állandó dózisösszetételű kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges önkéntesekben azt tapasztalták, hogy a hidroklorotiazid és a telmizartán együttdadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

### Felszívódás

Telmizartán: per os alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5-1,5 órával a bevétel után éri el a csúcspontot. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tabletták adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC csekély mértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. A per os alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével aránytalanul emelkedik a plazmaszint (a  $C_{max}$  és az AUC értéke). Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a MicardisPlus-t per os alkalmazva kb. 1-3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid plazma-csúpcskontcentrációja. A kumulatív renális kiválasztás alapján a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60%-os.

### Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat ( $V_{dss}$ ) hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 68%-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat 0,83-1,14 l/kg.

### Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiailag inaktív acil-glükuroniddá. Emberben az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja.  $^{14}C$ -izotóppal jelzett telmizartán egyszeri adagjának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróm P450 izoenzimek.

A hidroklorotiazid emberben nem metabolizálódik.

### Elimináció

Telmizartán: az intravénásan vagy per os adott,  $^{14}C$ -izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (>97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A per os alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e >1500 ml/perc. A terminális eliminációs felezési idő > 20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A per os adag kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renális clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10-15 óra.

### *Különleges betegcsoportok*

#### Időskor

65 évesnél fiatalabb, ill. idősebb betegekben a telmizartán farmakokinetikája nem különbözik.



### Nemek

A telmizartán plazmaszintje nőkben 2-3-szor magasabb, mint férfiakban. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőkben inkább magasabb volt, mint férfiakban; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

### Vesekárosodás

A telmizartán eliminációjában nincs szerepe a renalis kiválasztásnak.

Az enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, átlagosan 50 ml/perc) szenvedőkben szerzett csekély tapasztalatok alapján beszűkült veseműködésű betegek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását. A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegekben a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegekben kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

### Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása.

Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot együtt adtak normotenzios patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, melyek ismertek az angiotenzin-konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból is, a következők voltak: a vörösvérsejt-jellemzők (vörösvérsejtszám, haemoglobinszint és haematocritérték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatininszint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-laesiók élettani sóoldat per os adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetőek vagy legalábbis mérsékelhetőek voltak. Kutyában a vesetubulusok kitágulását és atrophiáját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellen. Mindazonáltal a hidroklorotiazid terápiás alkalmazása során szerzett bőséges tapasztalat nem támasztja alá, hogy fokozná a daganatképződés gyakoriságát.

A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát

Kukoricakeményítő  
Meglumin  
Mikrokristályos cellulóz  
Povidon (K25)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Nátrium-hidroxid  
Karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú)  
Szorbit (E420).

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al vagy PA/PA/Al/PVC/Al).  
Egy buboréksomagolás 7 vagy 10 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

- 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolás, vagy
- 28 × 1, 30 × 1 vagy 90 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tabletták higroszkópos tulajdonsága miatt a MicardisPlus-t zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból. Szórványosan észlelték a buboréksomagolás külső és belső rétegének szétválását a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben beavatkozásra nincs szükség.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. április 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. április 19.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Egy tabletta 99 mg laktóz-monohidrátot és 338 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Sárga és fehér színű, ovális alakú, 6,2 mm-es kétrétegű tabletta, mélynyomású 'H9' kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A MicardisPlus állandó dózisösszetételű (80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallt, ha a MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmizartán/12,5 mg hidroklorotiazid) tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a felnőtt állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A MicardisPlus tabletta alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők adagját külön-külön, egyénre szabottan meghatározni. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- A napi egy MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletta akkor adható, ha a MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a beteg állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

A MicardisPlus 40 mg/12,5 mg-os és 80 mg/12,5 mg-os dóziserősségben is rendelkezésre áll.

#### *Speciális csoportok*

#### Károsodott veseműködésű betegek

Időszakosan ajánlott ellenőrizni a veseműködést (lásd 4.4 pont).

### Károsodott májműködésű betegek

Enyhe-középsúlyos májkárosodás esetén a napi adag nem lehet több egy MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettánál. Súlyos májkárosodásban nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása. A tiazid-diuretikumokat beszűkült májműködésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

### Idős betegek

Nem szükséges módosítani az adagolást.

### Gyermekpopuláció

A MicardisPlus hatásosságát és biztonságosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A MicardisPlus tableta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

*Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt:*

A MicardisPlus-t a tableta higroszkópos tulajdonsága miatt a zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból (lásd 6.6 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak obstructív rendellenességei,
- Súlyos májműködési zavar.
- Súlyos veseműködési zavar (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Terhesség

Angiotenzin II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

### Májkárosodás

A MicardisPlus tableta nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben (lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezekben a betegekben a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, beszűkült májműködésű, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás

egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával.

### Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel való kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának veszélyével jár.

### Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

A MicardisPlus nem adható súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Veseátültetésen nemrégiben átesett betegekben nincsenek tapasztalatok a MicardisPlus alkalmazásával. Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedők MicardisPlus-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű időszakosan ellenőrizni a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban a tiazid-diuretikumok adása kapcsán azotaemia fordulhat elő.

### Intravascularis hypovolaemia

Symptomaticus hypotonia léphet fel, különösen a gyógyszer első adagja után azon betegekben, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisu diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a MicardisPlus adagolásának elkezdése előtt ezeket az állapotokat normalizálni kell.

### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása következtében hypotoniát, syncopét, hyperkalaemiát és a vesefunkció változásait (többek között akut veseelégtelenséget) jelentettek érzékeny egyéneknél, különösen olyan gyógyszerekkel történő kombinációban, amelyek szintén erre a rendszerre hatnak. Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (pl. a telmizartán együttadása más renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlókkal) nem ajánlott. Ha az együttadást szükségesnek ítélik, a veseműködés szoros monitorozása javasolt.

### Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegekben, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos congestiv szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis stenosisát), az e rendszerre ható gyógyszerekkel való kezelés során akut hypotoniát, hyperazotaemiát, oliguriát vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

### Primer aldosteronismus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronismusban rendszerint hatástalanok, ezért nem javasolt a MicardisPlus alkalmazása.

### Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aortastenosis vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

### Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a telmizartán diabeteses betegekben inzulin- vagy antidiabetikus kezelés mellett hypoglykaemiát okozhat. Ezért ezeknél a betegekben megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése, továbbá az inzulin vagy az antidiabetikumok adagjának módosítása válhat szükségessé. A latens diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérumban a koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik, mindazonáltal a MicardisPlus tablettában található, 12,5 mg-os adagokkal kapcsolatosan alig vagy egyáltalán nem észleltek ilyen hatást. A tiazid-kezelés során hyperuricaemia, ill. típusos köszvényes roham alakulhat ki.

### Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknél általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérumban az elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloroemiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl. émelygés, hányás (lásd 4.8 pont).

#### - Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrózisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen per os elektrolit-bevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop hormon (ACTH)-kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

#### - Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a MicardisPlus telmizartán komponense angiotenzin II (AT<sub>1</sub>)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a MicardisPlus alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a beszűkült veseműködés és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítményeket óvatosan kell adni MicardisPlus-t szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

#### - Hyponatraemia és hypochloroemiás alkalosis

Nincs arra bizonyíték, hogy a MicardisPlus csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-ozokta hyponatraemia kialakulását. A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

#### - Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérumban a kalciumszint intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagszere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy-működés vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

#### - Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

### Szorbit és laktóz-monohidrát

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot és szorbitot tartalmaz, ezért a ritkán előforduló, örökletes fruktóz-és/vagy galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor antagonistákhoz képest a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegeknél. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hypertoniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

## Egyéb

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

## Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegekben fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal kezelt betegekben systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, javasolt a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett területek védelme.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Lítium

A szérumban lévő lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor antagonisták adásakor is beszámoltak erről (pl. MicardisPlus). Ezért lítium és MicardisPlus együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlen ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumban lévő lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium, szalicilsav és származékai)

Ilyen anyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potencírozhatják a hidroklorotiazid szérumban lévő káliumszintet csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliumvisszatartó diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítmények, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérumban lévő káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

### Gyógyszerek, melyek hatását a szérumban lévő káliumszint zavara befolyásolja

Időközönként ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a MicardisPlus-t ilyen gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, torsades de pointes kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiarrhythmias szerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis torsades de pointes kialakulására hajlamosít:

- I a osztályú antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- III osztályú antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid)
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol)
- egyéb szerek (pl. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.)



### Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

### Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatását.

### Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

### Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid okozta esetlegesen funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktát acidosis veszélye miatt.

### Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

### Nem szteroid gyulladásgátlók

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetyl-salicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriureticus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxigenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát  $AUC_{0-24}$ - és  $C_{max}$ -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

### Nem-depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potenciórozhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

### Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfipirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérum húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfipirazon adagjának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

## Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérum kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérum kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani az adagokat.

## Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

## Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid-diuretikumok biohasznosulását.

## Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

## Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok a renalis kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myelosuppressiv hatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofen, amifosztin. Ezenkívül az orthostaticus hypotoniát az alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok súlyosbíthatják.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont).

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A MicardisPlus terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont - „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”).

Amennyiben az ATII-receptor antagonisták-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok átjutnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. A magzatban elektrolit-zavarokat, és esetleg más, felnőttekben megfigyelt rendellenességeket is előidézhetnek. Tiazidokkal kezelt anyák újszülöttjeiben thrombocytopeniáról, továbbá foetalis vagy neonatalis icterus kialakulásáról számoltak be.

#### Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a MicardisPlus szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a MicardisPlus alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén. A tiazidok bejutnak az anyatejbe, és gátolhatják a tejelválasztást.

#### Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a vérnyomáscsökkentőkkel (például a MicardisPlus-szal) történő kezelés során olykor szédülés vagy álmoság léphet fel.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angioedema a ritkán ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága és megoszlása a MicardisPlus 80 mg/25 mg-ot szedők és a 80 mg/12,5 mg dózissal kezelték közt hasonló volt. A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva –, melyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ( $p \leq 0,05$ ). Olyan mellékhatások, melyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, a MicardisPlus alkalmazása során kialakulhatnak.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Ritka:

Bronchitis, pharyngitis, sinusitis

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Systemás lupus erythematosus fellángolása vagy aktiválódása <sup>1</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hypokalaemia
Ritka:	Hyperuricaemia, hyponatraemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás
Ritka:	Depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Nem gyakori:	Syncope, paraesthesia
Ritka:	Insomnia, alvászavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Ritka:	Látászavarok, homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Tachycardia, arrhythmia
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hypotonia, orthostaticus hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Dyspnoe
Ritka:	Respirációs distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonaris oedemát is)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hasmenés, szájszárazság, flatulencia
Ritka:	Hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar, hányás, gyomorhurut
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Ritka:	Kóros májfunkciós értékek/májbetegség <sup>2</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Angiooedema (halálos kimenetellel is), erythema, pruritus, bőrkiütés, hyperhidrosis, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Hátfájás, izomgörcs, myalgia
Ritka:	Arthralgia, izommerevség, végtagfájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom
Ritka:	Influenzaszerű tünetek, fájdalom

## Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori:	Emelkedett húgysavszint a vérben
Ritka:	Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett kreatinin-foszfokináz-aktivitás a vérben, emelkedett májenzim-aktivitás

1: a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

2: a további információkat lásd a „A kiválasztott mellékhatások leírása” alponban.

### *További tudnivalók az egyes hatóanyagokról*

A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások MicardisPlus tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

### Telmizartán:

A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebót kapó és a telmizartánnal kezelt betegekénél.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általánosságban hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegekben (41,4%) és a placebo-kezelésben részesülőkben (43,9%). A következőkben felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal kezelt hypertóniás résztvevőinél vagy 50 éves illetve annál idősebb, a cardiovascularis események kialakulásának magas kockázatával rendelkező résztvevőinél jelentkeztek.

### Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem gyakori:	Felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzés, beleértve a cystitist
Ritka:	Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket <sup>3</sup> is beleértve

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Anaemia
Ritka:	Eosinophilia, thrombocytopenia

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók
--------	---------------------------------------

### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Hyperkalaemia
Ritka:	Hypoglykaemia (cukorbetegknél)

### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori:	Bradycardia
--------------	-------------

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Aluszékonyság
--------	---------------

### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Köhögés
Nagyon ritka:	Interstitialis tüdőbetegség <sup>3</sup>

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Gyomorpanaszok
--------	----------------

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka:	Ekzema, gyógyszer okozta kiütés, toxikus bőrkkiütés
--------	-----------------------------------------------------

### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Ritka:	Arthrosis, ínfájdalom
--------	-----------------------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek  
Nem gyakori: Vesekárosodás, beleértve a heveny veseelégtelenséget

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók  
Nem gyakori: Asthenia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei  
Ritka: Csökkent hemoglobinszint

3: a további információkat lásd a „A kiválasztott mellékhatások leírása” alponban.

#### Hidroklorotiazid:

A hidroklorotiazid hypovolaemiát okozhat, ill. súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya (lásd 4.4 pont).

Hidroklorotiazid-monoterápia során a következő ismeretlen gyakoriságú mellékhatásokat észlelték:

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések  
Nem ismert: Sialoadenitis

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek  
Nem ismert: Aplasticus és haemolyticus anaemia, csontvelő-depresszió, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek  
Nem ismert: Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók

Endokrin betegségek és tünetek  
Nem ismert: Nem megfelelően beállított diabetes mellitus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek  
Nem ismert: Étvágytalanság, étvágycsökkenés, elektrolit-zavarok, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypovolaemia

Pszichiátriai kórképek  
Nem ismert: Nyugtalanság

Idegrendszeri betegségek és tünetek  
Nem ismert: Szédülékenység

Szembetegségek és szemészeti tünetek  
Nem ismert: Xanthopsia

Érbetegségek és tünetek  
Nem ismert: Necrotizáló vasculitis

Emésztőszervi betegségek és tünetek  
Nem ismert: Hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorpanaszok

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek  
Nem ismert: Sárgaság (hepatocelluláris vagy cholestaticus icterus)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei  
Nem ismert: Lupus-szerű tünetegyüttes, fényérzékenységi reakciók, cutan vasculitis, toxikus epidermalis necrolysis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei  
Nem ismert: Gyengeség

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek  
Nem ismert: Interstitialis nephritis, vesekárosodás, glycosuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók  
Nem ismert: Láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei  
Nem ismert: Emelkedett trigliceridszint

#### A kiválasztott mellékhatások leírása:

##### Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós értékek/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

##### Sepsis

A PRoFESS-vizsgálatban a telmizartán esetén a placebóhoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

##### Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

#### **4.9 Túladagolás**

A telmizartán túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

##### Tünetek

A telmizartán túladagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túladagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloraemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. egyes antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

##### Kezelés

A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelés szükséges. A kezelés a bevétel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásúnak bizonyulhat túladagoláskor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták és diuretikumok, ATC kód: C09DA07

A MicardisPlus az angiotenzin II-receptor antagonistá temizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A MicardisPlus naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT<sub>1</sub>) receptor antagonistá. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT<sub>1</sub> receptor altípusról. Nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT<sub>1</sub>-receptoron. Szelektíven kötődik az AT<sub>1</sub>-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT<sub>2</sub>- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionszatórnákat. Nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza. Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os dózisok alkalmazása esetén placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertoniás betegekben a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihypertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A 80 mg/12,5 mg kombinációra nem reagáló betegek bevonásával végzett kettős-vak kontrollos (n=687 betegszám mellett a hatásosságot értékelő) klinikai vizsgálat szerint a 80 mg/25 mg-os kombinációval végzett kezelésnél a folyamatosan adott 80 mg/12,5 mg-os kombinációs kezelés esetén mért 2,7 Hgmm szisztolés/1,6 Hgmm diasztolés vérnyomáscsökkentő hatásával összehasonlítva további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg (a különbség az alapértéktől való átlagos eltérésben jelentkezett). Egy, a 80 mg/25 mg-os kombinációval végzett követéses vizsgálatban további vérnyomáscsökkenést észleltek (általában 11,5 Hgmm szisztolés/9,9 Hgmm diasztolés értékcsökkenéssel).

Két hasonló, egyaránt 8 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat eredményeit 160 mg valzartán/25 mg hidroklorotiazid (n = 2121 beteget a hatásosság szempontjából vizsgálva) kombinációval összehasonlítva, az összesítő analízis szerint a 80 mg telmizartán/25 mg hidroklorotiazid kombináció adagolása esetén szignifikánsan nagyobb, 2,2 Hgmm szisztolés/1,2 Hgmm diasztolés vérnyomáscsökkentő hatást mutattak ki (a különbség az alapértéktől való átlagos eltérésben jelentkezett).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés. A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihypertenzív kezelést hasonlították össze.



A PROfESS ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes") vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknek a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95 %-os konfidencia intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebo szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartán szedő betegeknek növekedett (0,33 %) [RR 2,07 (95%-os konfidencia intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

A telmizartán mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg ismeretlen.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazidok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renalis tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldoszteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége; csökken a szérum káliumszint. A tiazidokkal együtt adott telmizartán – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja a vizelethajtók káliumürítést fokozó hatását. Hidroklorotiazid adása után 2 órán belül jelentkezik, kb. 4 óra elteltével tetőzik, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad a diuretikus hatás.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

Az állandó dózisösszetételű kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges önkéntesekben azt tapasztalták, hogy a hidroklorotiazid és a telmizartán együttadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

### Felszívódás

Telmizartán: per os alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5-1,5 órával a bevétel után éri el a csúcspontot. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tablettá adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC csekély mértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. A per os alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével aránytalanul emelkedik a plazmaszint (a  $C_{max}$  és az AUC értéke). Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a MicardisPlus-t per os alkalmazva kb. 1-3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid plazma-csúcskoncentrációja. A kumulatív renalis kiválasztás alapján a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60%-os.

### Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5%) kötődik a plazmafahérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat ( $V_{dss}$ ) hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 68%-a kötődik plazmafahérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat 0,83-1,14 l/kg.

### Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiailag inaktív acil-glükuroniddá. Emberben az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja.  $^{14}C$ -izotóppal jelzett telmizartán egyszeri adagjának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb.

11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróom P450 izoenzimek.

A hidroklorotiazid emberben nem metabolizálódik.

### Elimináció

Telmizartán: az intravénásan vagy per os adott, <sup>14</sup>C-izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (>97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A per os alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e >1500 ml/perc. A terminális elminiációs felezési idő > 20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A per os adag kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renalis clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10-15 óra.

### *Különleges betegcsoportok*

#### Időskor

65 évesnél fiatalabb, ill. idősebb betegekben a telmizartán farmakokinetikája nem különbözik.

#### Nem

A telmizartán plazmaszintje nőkben 2-3-szor magasabb, mint férfiakban. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőkben inkább magasabb volt, mint férfiakban; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

#### Vesekárosodás

A telmizartán eliminációjában nincs szerepe a renalis kiválasztásnak.

Az enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, átlagosan 50 ml/perc) szenvedőkben szerzett csekély tapasztalatok alapján beszűkült veseműködésű betegek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását. A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegekben a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegekben kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

#### Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása.

Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A 80 mg/25 mg állandó dózisösszetételű kombinációra további preklinikai gyógyszerbiztonságossági vizsgálatokat nem végeztek. A korábbi preklinikai gyógyszerbiztonságossági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot együtt adtak normotenziós patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, melyek ismertek az angiotenzin-konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból is, a következők voltak: a vörösvérsejt-jellemzők (vörösvérsejtszám, haemoglobinszint és haematocritérték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatininszint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-laesiók élettani sóoldat per os adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetőek vagy legalábbis mérsékelhetőek voltak. Kutyában a

vesetubulusok kitágulását és atrophiját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellen. Mindazonáltal a hidroklorotiazid terápiás alkalmazása során szerzett bőséges tapasztalat nem támasztja alá, hogy fokozná a daganatképződés gyakoriságát.

A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát  
Kukoricakeményítő  
Meglumin  
Mikrokristályos cellulóz  
Povidon (K25)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Nátrium-hidroxid  
Karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú)  
Szorbit (E420).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al vagy PA/PA/Al/PVC/Al).  
Egy buboréksomagolás 7 vagy 10 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

- 14, 28 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolás, vagy
- 28 × 1, 30 × 1 vagy 90 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tabletta higroszkópos tulajdonsága miatt a MicardisPlus-t zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból. Szórványosan észlelték a buboréksomagolás külső és belső rétegének szétválását a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben beavatkozásra nincs szükség.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/213/017-023

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. április 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. április 19.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Görögország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

### Kockázatkezelési terv (RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek; ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

## **• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tableta  
telmizartán/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország  
(Logó)

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

7 tablettát tartalmazó buboréksomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettá  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Adagonként perforált, soronként 7 vagy 10 tablettát tartalmazó vagy bármely, nem a hét napjainak megnevezését feltüntető buboréksomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettá  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tableta  
telmizartán/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország  
(Logo)

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

7 tablettát tartalmazó buboréksomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tableta  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Adagonként perforált, soronként 7 vagy 10 tablettát tartalmazó vagy bármely, nem a hét napjainak megnevezését feltüntető buboréksomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettá  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Kartondoboz

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablettá  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

80 mg telmizartán és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország  
(Logó)

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tablettá  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Adagonként perforált, soronként 7 vagy 10 tablettát tartalmazó vagy bármely, nem a hét napjainak megnevezését feltüntető buboréksomagolás

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tableta  
telmizartán/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

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

Telmizartán/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MicardisPlus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MicardisPlus szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a MicardisPlus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MicardisPlus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a MicardisPlus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MicardisPlus két hatóanyag, a telmizartán és a hidroklorotiazid kombinációja egy tablettában. Mindkét hatóanyag segít a magas vérnyomás csökkentésében.

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonistáknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, mely a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.
- A hidroklorotiazid a tiazid típusú vízhajtók csoportjába tartozik, amelyek növelik a termelődő vizelet mennyiségét, és ez a vérnyomás csökkenéséhez vezet.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, károsíthatja az ereket számos szervben, ami némely esetben szívrohamot, szív- vagy veseelégtelenséget, szélütést vagy vakságot idézhet elő. A magas vérnyomás általában nem okoz panaszokat a károsodások jelentkezése előtt. Ezért fontos a rendszeres vérnyomásellenőrzés, hogy meggyőződjünk arról, hogy a normál tartományban van.

A MicardisPlus a magas vérnyomás (esszenciális hipertónia) kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott telmizartán nem normalizálta.

#### 2. Tudnivalók a MicardisPlus szedése előtt

##### Ne szedje a MicardisPlus-t:

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hidroklorotiazidra vagy bármilyen szulfonamid-származékot tartalmazó gyógyszerre.
- ha 3 hónaposnál idősebb terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a MicardisPlus alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)

- ha súlyos májbetegsége, például epeangása vagy epeúti elzáródása van (vagyis ha akadályozott az epehólyag ürülése), vagy egyéb súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegségben szenved.
- ha kezelőorvosa megállapította, hogy vérében alacsony a káliumszint vagy magas a kalciumszint, és amely kezelésre nem javul.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a MicardisPlus szedése előtt.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A MicardisPlus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- Alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) esetén előfordulhat; vízhajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány; alacsony sótartalmú diéta; hasmenés; hányás vagy művesekezelés.
- Vesebetegség vagy veseátültetés.
- Vese artéria szűkület (egyik vagy mindkét vesében).
- Májbetegség.
- Szívbetegség
- Cukorbetegség.
- Köszvény.
- Emelkedett aldoszteronszint (különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával együtt járó víz- és sóvisszatartás a szervezetben).
- Szisztémás lupusz eritematózus (úgynevezett „lupusz” vagy „SLE”), olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A MicardisPlus alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

A hidroklorotiazid-kezelés elektrolitegyensúly-zavart okozhat a szervezetben. Ennek a folyadék- vagy elektrolitegyensúly-zavarnak jellemző tünetei a szájszárazság, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy -görcs, hányinger, hányás, izomfáradás és kórosan gyors szív működés (100/perc feletti pulzus). Ha ezek bármelyikét észleli, forduljon orvoshoz.

Arról is feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőre fokozott érzékenységgel reagál a napfényre, mely a szokásosnál jóval gyorsabban jelentkező napégés formájában jelentkezik (pl. bőre vörös, viszket, duzzadt és felhólyagosodik).

Műtét vagy érzéstelenítés esetén tájékoztassa a kezelőorvost, hogy Ön MicardisPlus-t szed.

A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatása feketebőrű betegnél gyengébb lehet.

### **Gyermekek és serdülők**

A MicardisPlus alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a MicardisPlus**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a MicardisPlus tablettával egyidejűleg szedik:

- Lítium tartalmú gyógyszerek, amelyeket a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére használnak.
- Alacsony vérkáliumszintet (hipokalémia) okozó gyógyszerek, például egyéb vízhajtók, hashajtók (pl. ricinusolaj), kortikoszteroidok (pl. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (gombaellenes gyógyszer), karbenoxolon (szájüregi fekélyek kezelésére használják), penicillin-G-nátrium (antibiotikum) illetve szalicilsav és annak származékai.
- Kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótló szerek, káliumot tartalmazó sóhelyettesítők, ACE-inhibitorok, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét.
- Szívgyógyszerek (pl. digoxin) vagy szívritmust szabályozó gyógyszerek (pl. kinidin, dizopiramid).
- Mentális betegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin).
- Egyéb vérnyomáscsökkentők, szteroidok, fájdalomcsillapítók, daganat-, köszvény- vagy ízületi gyulladás-ellenes szerek, és D-vitamin készítmények.

A MicardisPlus fokozhatja az egyéb gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását, és meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükség van-e az egyéb gyógyszerek dózisének módosítására a MicardisPlus szedése alatt.

A MicardisPlus hatása csökkenhet, ha NSAID-okkal (nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel, pl. aszpirinnel vagy ibuprofénnel) szedi együtt.

## **Terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a MicardisPlus szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a MicardisPlus helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A MicardisPlus alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A MicardisPlus nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A MicardisPlus szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ha szédül, vagy fáradtnak érzi magát, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

### **A MicardisPlus tejcukrot (laktózt) és szorbitot tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni a MicardisPlus-t.

## **3. Hogyan kell szedni a MicardisPlus-t?**

A MicardisPlus-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A MicardisPlus ajánlott adagja egy tablett naponta. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A MicardisPlus tablettát étkezés közben, ill. az étkezések közötti időben egyaránt beveheti. A tablettát egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg kezelőorvosa nem ad más utasítást.

Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg/12,5 mg-ot.



#### **Ha az előírtnál több MicardisPlus-t vett be**

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a MicardisPlus-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. A soron következő előírt adagolási időpontban ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet**

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis\* egy (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett) súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő gyulladással válaszreakcióval jár; a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek.

A szepszis előfordulási gyakoriságának növekedését az önmagában adott telimizartán-kezelés esetében figyelték meg, de nem zárható ki a MicardisPlus szedése esetén sem.

#### **A MicardisPlus lehetséges mellékhatásai:**

##### Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés.

##### Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Alacsony vérkáliumszint, szorongás, ájulás, szűrő érzés, zsibbadás (parestézia), forgó jellegű szédülés (vertigó), szapora szívverés (tahikardia), szívritmuszavarok, alacsony vérnyomás, szédülés hirtelen felálláskor (ortosztatikus hipotónia), nehézlégzés (diszpnóe), hasmenés, szájszárazság, haspuffadás, hátfájás, izomgörcs vagy -fájdalom, merevedési zavar, mellkasi fájdalom, magas húgysavszint a vérben.

##### Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Légúti gyulladás (bronhitisz), szisztémás lupusz eritematózus fellángolása vagy aktiválódása (egy olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet, ízületi fájdalmat, bőrkiütéseket és lázat okozva), torokfájás, arcüreggyulladás, szomorúság (depresszió), elalvási nehézség (inszomnia), látásromlás, légszomj, hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), émelygés, gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz), kóros májműködés (valószínűsíthető, hogy japán betegeknél gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata, ami akár halálos kimenetelű is lehet (angioödéma, halálos kimenetellel is), bőrvörösség (eritéma), allergiás reakciók, mint pl. viszketés vagy kiütés, fokozott verejtékezés, csalánkiütés (urtikária), ízületi fájdalom (artralgia) és végtagfájdalmak, izommerevség, influenzaszerű betegség, fájdalom, magas húgysavszint, alacsony nátriumszint, magas kreatininszint, magas májenzim- vagy kreatinin-foszfokináz (CPK)-aktivitás a vérben.

A készítmény egyes összetevőinek önálló alkalmazása során megfigyelt mellékhatások a MicardisPlus tablettát szedő betegeknél is előfordulhatnak, még akkor is, ha az ezzel a készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

### **Telmizartán**

A telmizartánt önmagában szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

#### Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Felső légúti fertőzések (pl. torokfájás, arcüreggyulladás, közönséges megfázás), húgyúti fertőzés, a vörösvértestszám csökkenése (anémia), magas káliumszint, lassú szívverés (bradikardia), károsodott veseműködés, a heveny veseelégtelenséget is beleértve, gyengeség, köhögés.

#### Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szeepszis\* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés által a szervezet egészére kiterjedő gyulladással járó válaszreakció, amely akár halálhoz is vezethet), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése (eozinofília), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció, gyógyszer okozta kiütés), alacsony vércukorszint (cukorbetegség), gyomorrontás, ekcéma (egy bőrbetegség), ízületi kopás (artrózis), íngyulladás, csökkent hemoglobinszint (egy, a vérben lévő fehérje), aluszékonyság.

#### Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)\*\*.

\*A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

\*\* A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

### **Hidroklorotiazid**

A hidroklorotiazidot önmagában szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

#### Ismeretlen gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem megállapítható):

A nyálmirigyek gyulladása, a vérsejtek számának csökkenése, a fehérvérsejteket és a vörösvértesteket is beleértve, alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció), csökkent étvágy vagy étvágytalanság, nyugtalanság, szédülékenység, homályos vagy sárgalátás, érgyulladás (nekrotizáló vaszkulitisz), hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorrontás, a bőr vagy a szem besárgulása (sárgaság), lupusz-szerű szindróma (a lupusz eritematózus nevű betegséget utánozó állapot, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet), bőrbetegségek, mint gyulladt bőregek, fokozott napfényérzékenység, vagy a bőr felső rétegének hólyagosodása vagy hámlása (toxikus epidermális nekrolízis), gyengeség, vesegyulladás vagy káros veseműködés, cukor a vizeletben (glikozúria), láz, az elektrolit-háztartás zavara, magas koleszterinszint a vérben, csökkent vértérfogat, emelkedett cukor- vagy zsírszint a vérben.

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## **5. Hogyan kell a MicardisPlus-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Szórványosan előfordult, hogy a buboréksomagolás külső és belső rétege szétvált a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben nincs különleges teendője.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a MicardisPlus**

- A készítmény hatóanyagai: telmizartán és hidroklorotiazid. Egy tablettát 40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz.
- Segédanyagok: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon, vörös vas-oxid (E172), nátrium-hidroxid, karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú), szorbit (E420).

### **Milyen a MicardisPlus külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablettát piros és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettát, mélynyomású 'H4' kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

A MicardisPlus 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, vagy 28 × 1, 30 × 1 vagy 90 × 1 tablettát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Binger Str. 173  
Németország

### **Gyártó:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Binger Str.173  
Németország

és

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Česká republika**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +(0) 800 22 55 889

**Deutschland**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 60 80 940

**Österreich**

MERCK Gesellschaft mbH  
Tel: +43 1 57 6000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**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: +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.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

### Micardisplus 80 mg/12,5 mg tabletta

Telmizartán/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MicardisPlus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MicardisPlus szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a MicardisPlus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MicardisPlus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a MicardisPlus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MicardisPlus két hatóanyag, a telmizartán és a hidroklorotiazid kombinációja egy tablettában. Mindkét hatóanyag segít a magas vérnyomás csökkentésében.

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonistáknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, mely a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.
- A hidroklorotiazid a tiazid típusú vízhajtók csoportjába tartozik, amelyek növelik a termelődő vizelet mennyiségét, és ez a vérnyomás csökkenéséhez vezet.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, károsíthatja az ereket számos szervben, ami némely esetben szívrohamot, szív- vagy veseelégtelenséget, szélütést vagy vakságot idézhet elő. A magas vérnyomás általában nem okoz panaszokat a károsodások jelentkezése előtt. Ezért fontos a rendszeres vérnyomásellenőrzés, hogy meggyőződjünk arról, hogy a normál tartományban van.

A MicardisPlus a magas vérnyomás (esszenciális hipertónia) kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott telmizartán nem normalizálta.

#### 2. Tudnivalók a MicardisPlus szedése előtt

##### Ne szedje a MicardisPlus-t:

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hidroklorotiazidra vagy bármilyen szulfonamid-származékot tartalmazó gyógyszerre.
- ha 3 hónaposnál idősebb terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a MicardisPlus alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)

- ha súlyos májbetegsége, például epeangása vagy epeúti elzáródása van (vagyis ha akadályozott az epehólyag ürülése), vagy egyéb súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegségben szenved.
- ha kezelőorvosa megállapította, hogy vérében alacsony a káliumszint vagy magas a kalciumszint, és amely kezelésre nem javul.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a MicardisPlus szedése előtt.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A MicardisPlus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- Alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) esetén előfordulhat; vízhajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány; alacsony sótartalmú diéta; hasmenés; hányás vagy művesekezelés.
- Vesebetegség vagy veseátültetés.
- Vese artéria szűkület (egyik vagy mindkét vesében).
- Májbetegség.
- Szívbetegség.
- Cukorbetegség.
- Köszvény.
- Emelkedett aldoszteronszint (különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával együtt járó víz- és sóvisszatartás a szervezetben).
- Szisztémás lupusz eritematózus (úgynevezett „lupusz” vagy „SLE”), olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A MicardisPlus alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

A hidroklorotiazid-kezelés elektrolitegyensúly-zavart okozhat a szervezetben. Ennek a folyadék- vagy elektrolitegyensúly-zavarnak jellemző tünetei a szájszárazság, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy -görcs, hányinger, hányás, izomfáradás és kórosan gyors szív működés (100/perc feletti pulzus). Ha ezek bármelyikét észleli, forduljon orvoshoz.

Arról is feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőre fokozott érzékenységgel reagál a napfényre, mely a szokásosnál jóval gyorsabban jelentkező napégés formájában jelentkezik (pl. bőre vörös, viszket, duzzadt és felhólyagosodik).

Műtét vagy érzéstelenítés esetén tájékoztassa a kezelőorvost, hogy Ön MicardisPlus-t szed.

A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatása feketebőrű betegnél gyengébb lehet.

### **Gyermekek és serdülők**

A MicardisPlus alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a MicardisPlus**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a MicardisPlus tablettával egyidejűleg szedik:

- Lítium tartalmú gyógyszerek, amelyeket a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére használnak.
- Alacsony vérkáliumszintet (hipokalémia) okozó gyógyszerek, például egyéb vízhajtók, hashajtók (pl. ricinusolaj), kortikoszteroidok (pl. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (gombaellenes gyógyszer), karbenoxolon (szájüregi fekélyek kezelésére használják), penicillin-G-nátrium (antibiotikum) illetve szalicilsav és annak származékai.
- Kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótló szerek, káliumot tartalmazó só-helyettesítők, ACE-inhibitorok, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét.
- Szívgyógyszerek (pl. digoxin) vagy a szívritmust szabályozó gyógyszerek (pl. kinidin, dizopiramid).
- Mentális betegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin).
- Egyéb vérnyomáscsökkentők, szteroidok, fájdalomcsillapítók, daganat-, köszvény- vagy ízületi gyulladás-ellenes szerek, és D-vitamin készítmények.

A MicardisPlus fokozhatja az egyéb gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását, és meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükség van-e az egyéb gyógyszerek dózisének módosítására a MicardisPlus szedése alatt.

A MicardisPlus hatása csökkenhet, ha NSAID-okkal (nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel, pl. aszpirinnel vagy ibuprofénnel) szedi együtt.

## **Terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a MicardisPlus szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a MicardisPlus helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A MicardisPlus alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A MicardisPlus nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:**

A MicardisPlus szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ha szédül, vagy fáradtnak érzi magát, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

### **A MicardisPlus tejcukrot (laktózt) és szorbitot tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni a MicardisPlus-t.

## **3. Hogyan kell szedni a MicardisPlus-t?**

A MicardisPlus-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A MicardisPlus ajánlott adagja egy tablettá naponta. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A MicardisPlus tablettát étkezés közben, ill. az étkezések közötti időben egyaránt beveheti. A tablettát egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg kezelőorvosa nem ad más utasítást.

Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg/12,5 mg-ot.



#### **Ha az előírtnál több MicardisPlus-t vett be**

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a MicardisPlus-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. A soron következő előírt adagolási időpontban ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet**

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis\* egy (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett) súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő gyulladással jár; a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését és azonnal kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek.

A szepszis előfordulási gyakoriságának növekedését az önmagában adott telimizartán-kezelés esetében figyelték meg, de nem zárható ki a MicardisPlus szedése esetén sem.

#### **A MicardisPlus lehetséges mellékhatásai:**

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Alacsony vérkáliumszint, szorongás, ájulás, szűró érzés, zsibbadás (pareztézia), forgó jellegű szédülés (vertigó), szapora szívverés (tahikardia), szívritmuszavarok, alacsony vérnyomás, szédülés hirtelen felálláskor (ortosztatis hipotónia), nehézlégzés (diszpnóe), hasmenés, szájszárazság, haspuffadás, hátfájás, izomgörcs vagy -fájdalom, merevedési zavar, mellkasi fájdalom, magas húgysavszint a vérben.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Légúti gyulladás (bronhitisz), szisztémás lupusz eritematózus fellángolása vagy aktiválódása (egy olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet, ízületi fájdalmat, bőrkiütéseket és lázat okozva), torokfájás, arcüreggyulladás, szomorúság (depresszió), elalvási nehézség (inszomnia), látásromlás, légszomj, hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), émelygés, gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz), kóros májműködés (valószínűsíthető, hogy japán betegeknél gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata, ami akár halálos kimenetelű is lehet (angioödéma, halálos kimenetellel is), bőrvörösség (eritéma), allergiás reakciók, mint pl. viszketés vagy kiütés, fokozott verejtékezés, csalánkiütés (urtikária), ízületi fájdalom (artralgia) és végtagfájdalmak, izommerevség, influenzaszerű betegség, fájdalom, magas húgysavszint, alacsony nátriumszint, magas kreatininszint, magas májenzim- vagy kreatinin-foszfokináz (CPK)-aktivitás a vérben.

A készítmény egyes összetevőinek önálló alkalmazása során megfigyelt mellékhatások a MicardisPlus tablettát szedő betegeknél is előfordulhatnak, még akkor is, ha az ezzel a készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

### **Telmizartán**

A telmizartánt önmagában szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

#### Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Felső légúti fertőzések (pl. torokfájás, arcüreggyulladás, közönséges megfázás), húgyúti fertőzés, a vörösvértestszám csökkenése (anémia), magas káliumszint, lassú szívverés (bradikardia), károsodott veseműködés, a heveny veseelégtelenséget is beleértve, gyengeség, köhögés.

#### Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szeepszis\* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés által a szervezet egészére kiterjedő gyulladásos válaszreakció, amely akár halálhoz is vezethet), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése (eozinofília), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció, gyógyszer okozta kiütés), alacsony vércukorszint (cukorbetegknél), gyomorrontás, ekcéma (egy bőrbetegség), ízületi kopás (artrózis), íngyulladás, csökkent hemoglobinszint (egy, a vérben lévő fehérje), aluszékonyság.

#### Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)\*\*.

\*A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

\*\* A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

### **Hidroklorotiazid**

A hidroklorotiazidot önmagában szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

#### Ismeretlen gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem megállapítható):

A nyálmirigyek gyulladása, a vérsejtek számának csökkenése, a fehérvérsejteket és a vörösvértesteket is beleértve, alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció), csökkent étvágy vagy étvágytalanság, nyugtalanság, szédülékenység, homályos vagy sárgalátás, érgyulladás (nekrotizáló vaszkulitisz), hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorrontás, a bőr vagy a szem besárgulása (sárgaság), lupusz-szerű szindróma (a lupusz eritematózus nevű betegséget utánzó állapot, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet), bőrbetegségek, mint gyulladt bőrerek, fokozott napfényérzékenység, vagy a bőr felső rétegének hólyagosodása vagy hámlása (toxikus epidermális nekrolízis), gyengeség, vesegyulladás vagy kóros veseműködés, cukor a vizeletben (glikozúria), láz, az elektrolit-háztartás zavara, magas koleszterinszint a vérben, csökkent vértérfogat, emelkedett cukor- vagy zsírszint a vérben.

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## **5. Hogyan kell a MicardisPlus-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Szórványosan előfordult, hogy a buborékcsoomagolás külső és belső rétege szétvált a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben nincs különleges teendője.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a MicardisPlus**

- A készítmény hatóanyagai: telmizartán és hidroklorotiazid. Egy tablettát 80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz.
- Segédanyagok: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon, vörös vas-oxid (E172), nátrium-hidroxid, karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú), szorbit (E420).

### **Milyen a MicardisPlus külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettát piros és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettát, mélynyomású 'H8' kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

A MicardisPlus 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban, vagy 28 × 1, 30 × 1 vagy 90 × 1 tablettát tartalmazó adagonként perforált buborékcsoomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Binger Str. 173  
Németország

### **Gyártó:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str.173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

és

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Česká republika**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +(0) 800 22 55 889

**Deutschland**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 60 80 940

**Österreich**

MERCK Gesellschaft mbH  
Tel: +43 1 57 6000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**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: +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.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

### MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletták

Telmizartán/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MicardisPlus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MicardisPlus szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a MicardisPlus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MicardisPlus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a MicardisPlus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MicardisPlus két hatóanyag, a telmizartán és a hidroklorotiazid kombinációja egy tablettában. Mindkét hatóanyag segít a magas vérnyomás csökkentésében.

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonistáknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, mely a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.
- A hidroklorotiazid a tiazid típusú vízhajtók csoportjába tartozik, amelyek növelik a termelődő vizelet mennyiségét, és ez a vérnyomás csökkenéséhez vezet.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, károsíthatja az ereket számos szervben, ami némely esetben szívrohamot, szív- vagy veseelégtelenséget, szélütést vagy vakságot idézhet elő. A magas vérnyomás általában nem okoz panaszokat a károsodások jelentkezése előtt. Ezért fontos a rendszeres vérnyomásellenőrzés, hogy meggyőződjünk arról, hogy a normál tartományban van.

A MicardisPlus a magas vérnyomás (esszenciális hipertónia) kezelésére szolgál azoknál a felnőtteknél, akiknek a vérnyomása az önmagában adott MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablettával nem állítható be megfelelően, vagy ha a beteg állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

#### 2. Tudnivalók a MicardisPlus szedése előtt

##### Ne szedje a MicardisPlus-t:

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hidroklorotiazidra vagy bármilyen szulfonamid-származékot tartalmazó gyógyszerre.

- ha 3 hónaposnál idősebb terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a MicardisPlus alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)
- ha súlyos májbetegsége, például epepangása vagy epeúti elzáródása van (vagyis ha akadályozott az epehólyag ürülése), vagy egyéb súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegségben szenved.
- ha kezelőorvosa megállapította, hogy vérében alacsony a káliumszint vagy magas a kalciumszint, és amely kezelésre nem javul.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a MicardisPlus szedése előtt.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A MicardisPlus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- Alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) esetén előfordulhat; vízhajtó kezelés következtében kialakult sóhiány; alacsony sótartalmú diéta; hasmenés; hányás vagy művesekezelés.
- Vesebetegség vagy veseátültetés.
- Vese artéria szűkület (egyik vagy mindkét vesében).
- Májbetegség.
- Szívbetegség.
- Cukorbetegség.
- Köszvény.
- Emelkedett aldosteronszint (különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával együtt járó víz- és sóvisszatartás a szervezetben).
- Szisztémás lupusz eritematózus (úgynevezett „lupusz” vagy „SLE”), olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A MicardisPlus alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

A hidroklorotiazid-kezelés elektrolitegyensúly-zavart okozhat a szervezetben. Ennek a folyadék- vagy elektrolitegyensúly-zavarnak jellemző tünetei a szájszárazság, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy -görcs, hányinger, hányás, izomfáradás és kórosan gyors szívműködés (100/perc feletti pulzus). Ha ezek bármelyikét észleli, forduljon orvoshoz.

Arról is feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőre fokozott érzékenységgel reagál a napfényre, mely a szokásosnál jóval gyorsabban jelentkező napégés formájában jelentkezik (pl. bőre vörös, viszket, duzzadt és felhólyagosodik).

Műtét vagy érzéstelenítés esetén tájékoztassa a kezelőorvost, hogy Ön MicardisPlus-t szed.

A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatása feketebőrű betegnél gyengébb lehet.

### **Gyermekek és serdülők**

A MicardisPlus alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a MicardisPlus**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos

esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a MicardisPlus tablettával egyidejűleg szedik:

- Lítium tartalmú gyógyszerek, amelyeket a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére használnak.
- Alacsony vérkáliumszintet (hipokalémia) okozó gyógyszerek, például egyéb vízhajtók, hashajtók (pl. ricinusolaj), kortikoszteroidok (pl. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (gombaellenes gyógyszer), karbenoxolon (szájüregi fekélyek kezelésére használják), penicillin-G-nátrium (antibiotikum) illetve szalicilsav és annak származékai.
- Kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótló szerek, káliumot tartalmazó sóhelyettesítők, ACE-inhibitorok, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét.
- Szívgyógyszerek (pl. digoxin) vagy a szívritmust szabályozó gyógyszerek (pl. kinidin, dizopiramid).
- Mentális betegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin).
- Egyéb vérnyomáscsökkentők, szteroidok, fájdalomcsillapítók, daganat-, köszvény- vagy ízületi gyulladás-ellenes szerek, és D-vitamin készítmények.

A MicardisPlus fokozhatja az egyéb gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását, és meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükség van-e az egyéb gyógyszerek dózisának módosítására a MicardisPlus szedése alatt.

A MicardisPlus hatása csökkenhet, ha NSAID-okkal (nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel, pl. aszpirinnel vagy ibuprofénnel) szedi együtt.

## **Terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a MicardisPlus szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a MicardisPlus helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A MicardisPlus alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A MicardisPlus nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A MicardisPlus szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ha szédül, vagy fáradtnak érzi magát, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

### **A MicardisPlus tejcukrot (laktózt) és szorbitot tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni a MicardisPlus-t.

## **3. Hogyan kell szedni a MicardisPlus-t?**

A MicardisPlus-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A MicardisPlus ajánlott adagja egy tableta naponta. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A MicardisPlus tablettát étkezés közben, ill. az étkezések közötti időben egyaránt beveheti. A tablettát egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg kezelőorvosa nem ad más utasítást.



Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg/12,5 mg-ot.

#### **Ha az előírtnál több MicardisPlus-t vett be**

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a MicardisPlus-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. A soron következő előírt adagolási időpontban ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet**

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis\* egy (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett) súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő gyulladással válaszreakcióval jár; a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését és azonnal kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek.

A szepszis előfordulási gyakoriságának növekedését az önmagában adott telimizartán-kezelés esetében figyelték meg, de nem zárható ki a MicardisPlus szedése esetén sem.

#### **A MicardisPlus lehetséges mellékhatásai:**

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Alacsony vérkáliumszint, szorongás, ájulás, szűrő érzés, zsibbadás (paresztázia), forgó jellegű szédülés (vertigó), szapora szívverés (tahikardia), szívritmuszavarok, alacsony vérnyomás, szédülés hirtelen felálláskor (ortosztatikus hipotónia), nehézlégzés (diszpnóe), hasmenés, szájszárazság, haspuffadás, hátfájás, izomgörcs vagy -fájdalom, merevedési zavar, mellkasi fájdalom, magas húgysavszint a vérben.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Légúti gyulladás (bronhitisz), szisztémás lupusz eritematózusos fellángolása vagy aktiválódása (egy olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet, ízületi fájdalmat, bőrkiütéseket és lázat okozva), torokfájás, arcüreggyulladás, szomorúság (depresszió), elalvási nehézség (inszomnia), látásromlás, légszomj, hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), émelygés, gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz), kóros májműködés (valószínűsíthető, hogy japán betegeknél gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata, ami akár halálos kimenetelű is lehet (angioödéma, halálos kimenetellel is), bőrvörösség (eritéma), allergiás reakciók, mint pl. viszketés vagy kiütés, fokozott verejtékezés, csalánkiütés (urtikária), ízületi fájdalom (artralgia) és végtagfájdalmak, izommerevség,

influenzaszerű betegség, fájdalom, magas húgysavszint, alacsony nátriumszint, magas kreatininszint, magas májenzim- vagy kreatinin-foszfokináz (CPK)-aktivitás a vérben.

A készítmény egyes összetevőinek önálló alkalmazása során megfigyelt mellékhatások a MicardisPlus tablettát szedő betegeknel is előfordulhatnak, még akkor is, ha az ezzel a készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

### **Telmizartán**

A telmizartánt önmagában szedő betegeknel a következő további mellékhatásokat jelentették:

#### **Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

Felső légúti fertőzések (pl. torokfájás, arcüreggyulladás, közönséges megfázás), húgyúti fertőzés, a vörösvértestszám csökkenése (anémia), magas káliumszint, lassú szívverés (bradikardia), károsodott veseműködés, a heveny veseelégtelenséget is beleértve, gyengeség, köhögés.

#### **Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

Szepszis\* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés által a szervezet egészére kiterjedő gyulladásos válaszreakció, amely akár halálhoz is vezethet), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése (eozinofília), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció, gyógyszer okozta kiütés), alacsony vércukorszint (cukorbetegségeknél), gyomorrontás, ekcéma (egy bőrbetegség), ízületi kopás (artrózis), ingyulladás, csökkent hemoglobinszint (egy, a vérben lévő fehérje), aluszékonyság.

#### **Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

A tüdő szöveteinek hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)\*\*.

\*A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

\*\* A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

### **Hidroklorotiazid**

A hidroklorotiazidot önmagában szedő betegeknel a következő további mellékhatásokat jelentették:

#### **Ismeretlen gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem megállapítható):**

A nyálmirigyek gyulladása, a vérsejtek számának csökkenése, a fehérvérsejteket és a vörösvértesteket is beleértve, alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció), csökkent étvágy vagy étvágytalanság, nyugtalanság, szédülékenység, homályos vagy sárgalátás, érgyulladás (nekrotizáló vaszkulitisz), hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorrontás, a bőr vagy a szem besárgulása (sárgaság), lupusz-szerű szindróma (a lupusz eritematózus nevű betegséget utánozó állapot, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet), bőrbetegségek, mint gyulladt bőrerek, fokozott napfényérzékenység, vagy a bőr felső rétegének hólyagosodása vagy hámlása (toxikus epidermális nekrolízis), gyengeség, vesegyulladás vagy kóros veseműködés, cukor a vizeletben (glikozúria), láz, az elektrolit-háztartás zavara, magas koleszterinszint a vérben, csökkent vértérfogat, emelkedett cukor- vagy zsírszint a vérben.

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## **5. Hogyan kell a MicardisPlus-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Szórványosan előfordult, hogy a buboréksomagolás külső és belső rétege szétvált a rekeszek közötti területeken. Ilyen esetben nincs különleges teendője.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a MicardisPlus**

- A készítmény hatóanyagai: telmizartán és hidroklorotiazid. Egy tablettát 80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz.
- Segédanyagok: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon, vörös vas-oxid (E172), nátrium-hidroxid, karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú), szorbit (E420).

### **Milyen a MicardisPlus külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A MicardisPlus 80 mg/25 mg tablettát sárga és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettát, mélynyomású 'H9' kóddal és a gyártó cégjelzésével ellátva.

A MicardisPlus 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, vagy 28 × 1, 30 × 1 vagy 90 × 1 tablettát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Binger Str. 173  
Németország

#### **Gyártó:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str.173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

és

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Česká republika**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +(0) 800 22 55 889

**Deutschland**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 60 80 940

**Österreich**

MERCK Gesellschaft mbH  
Tel: +43 1 57 6000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**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: +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.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.