

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety

Červenobílé oválné dvouvrstvé tablety 5,2 mm s vyrytým logem firmy a kódem „H4“.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety

Červenobílé oválné dvouvrstvé tablety 6,2 mm s vyrytým logem firmy a kódem „H8“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

MicardisPlus s fixní kombinací dávek (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu a 80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u dospělých, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití samotného telmisartanu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

MicardisPlus by měli užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Micardis 80 mg

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater by dávkování nemělo přesáhnout jednu tabletu přípravku MicardisPlus 40 mg/12,5 mg jednou denně. MicardisPlus není indikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MicardisPlus u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

Způsob podání

Tablety MicardisPlus se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

MicardisPlus musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Závažná porucha funkce jater.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Refrakterní hypokalémie, hyperkalcémie.

Současné užívání přípravku MicardisPlus s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí

antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

MicardisPlus by neměl být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále by měl být MicardisPlus podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem MicardisPlus.

Renovaskulární hypertenze

Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Renální porucha a transplantace ledvin

MicardisPlus nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním přípravku MicardisPlus u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít k azotémii navozené podáváním thiazidových diuretik.

Intravaskulární hypovolémie

Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy by měly být upraveny před zahájením podávání přípravku MicardisPlus.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání přípravku MicardisPlus doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancí je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci, zatímco u pacientů s diabetem léčených inzulinem nebo antidiabetiky a telmisartanem se může objevit hypokalémie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulinu nebo antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku MicardisPlus byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikémii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalémie, hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

- Hypokalémie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalémii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalémii redukovat. Riziko hypokalémie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

- Hyperkalémie

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT₁) danému v přípravku MicardisPlus telmisartanem může dojít k hyperkalémii. Ačkoliv nebyla u přípravku MicardisPlus klinicky významná hyperkalémie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalémie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě přípravkem MicardisPlus podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- Hyponatrémie a hypochloremická alkalóza

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že MicardisPlus snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatrémii. Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- Hyperkalcémie

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být

projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

- Hypomagnesémie

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují močové vylučování hořčiku, což může vést k hypomagnesémii (viz bod 4.5).

Sorbitol a monohydrát laktosy

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy a sorbitol. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami fruktóзовé intolerance a/nebo vzácnými vrozenými poruchami galaktóзовé intolerance, s laktázovou deficiencí typu Lapp nebo glukózo-galaktóзовou malabsorpcí by neměli užívat tento lék.

Etnické rozdíly

Podobně jako u všech ostatních antagonistů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

Jiné

Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Obecné

U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem.

Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

Akutní myopie a glaukom s úzkým úhlem

Hydrochlorothiazid, lék sulfonamidové povahy, může vyvolat reakce přecitlivělosti, které vedou k akutní přechodné myopii a k akutnímu glaukomu s úzkým úhlem. Příznaky zahrnují náhlý začátek snížené zrakové ostrosti nebo bolesti očí a objevují se typicky během hodin až týdnů po zahájení podávání léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s úzkým úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší ukončení podávání hydrochlorothiazidu. Je nutno zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud se nedaří upravit nitrooční tlak. Rizikové faktory pro vývoj akutního glaukomu s úzkým úhlem mohou zahrnovat anamnézu alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC – non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC – basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné

karcinomy (SCC – squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně přípravku MicardisPlus). Současné podávání lithia a přípravku MicardisPlus se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty).

Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalémii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný).

Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li MicardisPlus podáván spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalémie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesémie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Jiná antihypertenziva

Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a inzulin)

Může vzniknout potřeba upravit jejich dávkování (viz bod 4.4).

Metformin

Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Vazopresory (např. noradrenalin)

Účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin)

Hydrochlorothiazid může zesilovat účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo přípravky zadržující kalcium (např. terapie vitamínem D), měla by být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat)

Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku MicardisPlus těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě

antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky. Děti, jejichž matky užívaly antagonisy receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit fetoplacentární perfúzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie. Hydrochlorothiazid by neměl být používán u gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze, bez skutečného vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jinou léčbu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku MicardisPlus během kojení, MicardisPlus se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid se vylučuje do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zabránit tvorbě mléka. Používání přípravku MicardisPlus během kojení se nedoporučuje. Pokud je MicardisPlus používán během kojení, měla by být dávka co možná nejnižší.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

MicardisPlus může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při užívání přípravku MicardisPlus se může příležitostně objevit závrať nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) se může objevit závažný angioedém.

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u přípravku MicardisPlus byla v randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících 1471 randomizovaných pacientů užívajících telmisartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem (835) nebo telmisartan samotný (636) srovnatelná s frekvencí výskytu nežádoucích účinků hlášených při podávání samotného telmisartanu. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ($p \leq 0,05$) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě přípravkem MicardisPlus.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace Vzácné:	Bronchitida, faryngitida, sinusitida
Poruchy imunitního systému Vzácné:	Exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes ¹
Poruchy metabolismu a výživy Méně časté: Vzácné:	Hypokalémie Hyperurikémie, hyponatrémie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	Úzkost Deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	Závrať Synkopa, parestezie Insomnie, poruchy spánku
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy vidění, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté:	Tachykardie, arytmie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze, ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Dyspnoe
Vzácné:	Dechová tíseň (včetně zánětu plic a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté:	Průjem, sucho v ústech, flatulence
Vzácné:	Abdominální bolest, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater ²
Poruchy kůže a podkoží	
Vzácné:	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, nadměrné pocení, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Bolesti zad, svalové spasmy, myalgie
Vzácné:	Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	
Méně časté:	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Bolest na hrudi
Vzácné:	Onemocnění připomínající chřipku, bolest
Vyšetření	
Méně časté:	Zvýšení kyseliny močové v krvi
Vzácné:	Zvýšení krevního kreatininu, krevní kreatinfosfokinázy, zvýšení jaterních enzymů

- 1: na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh
2: pro další popis, viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Dodatečné informace o jednotlivých složkách

Dříve hlášené nežádoucí účinky jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími reakcemi účinky i přípravku MicardisPlus, i když nebyly v klinických studiích s tímto přípravkem zaznamenány.

Telmisartan:

Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem.

V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4%) obvykle srovnatelný s placebem (43,9%). Následně uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Infekce a infestace:

 Méně časté:

Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře

 Vzácné:

Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí³

Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Eozinofilie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivita, anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Bradykardie
Poruchy nervového systému	
Vzácné:	Somnolence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Kašel
Velmi vzácné:	Intersticiální plicní nemoc ³
Gastrointestinální poruchy	
Vzácné:	Žaludeční potíže
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Vzácné:	Ekzém, polékový exantém, toxoalergický kožní exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Vzácné:	Artróza, bolesti šlach
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Slabost (asthenie)
Vyšetření	
Vzácné:	Pokles hemoglobinu

3: pro další popis, viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid může být příčinou hypovolémie nebo ji může zhoršovat, což by mohlo vést k poruše elektrolytové rovnováhy (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

Infekce a infestace	
Není známo:	Sialoadenitida

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Není známo:	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Trombocytopenie (někdy doprovázená purpurou)
Není známo:	Aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Anafylaktické reakce, hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	
Není známo:	Nedostatečná kompenzace diabetes mellitus
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Hypomagnezémie
Vzácné:	Hyperkalcémie
Velmi vzácné:	Hypochloremická alkalóza
Není známo:	Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykémie, hypovolémie
Psychiatrické poruchy	
Není známo:	Neklid
Poruchy nervového systému	
Vzácné:	Bolest hlavy
Není známo:	Závratě
Poruchy oka	
Není známo:	Xanthopsie, akutní myopie, akutní glaukom s úzkým úhlem
Cévní poruchy	
Není známo:	Nekrotizující vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea
Není známo:	Pankreatitida, žaludeční potíže
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo:	Hepatoceulární žloutenka, cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Není známo:	Lupus-like syndrom (syndrom napodobující lupus), reakce fotosenzitivity, vaskulitida kůže, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo:	Slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo:	Intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Není známo:	Pyrexie
Vyšetření	

Není známo:

Zvýšení hladiny triglyceridů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní nemoc

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

Příznaky

Nejnápadnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie) a hypovolémií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalémie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Péče závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a objem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA07

MicardisPlus je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II - telmisartanu a thiazidového diuretika - hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. MicardisPlus vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Mechanismus účinku

Telmisartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru 1 (AT₁). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně blokadou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80% po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinapilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Kardiovaskulární prevence

Studie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárních výsledcích u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších, s anamnézou onemocnění koronárních tepen, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (například retinopatií, hypertrofií levé komory srdeční, makroalbuminurií nebo mikroalbuminurií), což představuje populaci s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří následujících skupin léčby: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a byli sledováni po průměrnou dobu sledování 4,5 roku.

Telmisartan vykázal podobný účinek jako ramipril při snížení primárního kombinovaného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání. Výskyt primárního cílového parametru byl podobný u skupiny telmisartanu (16,7 %) a skupiny ramiprilu (16,5 %). Poměr rizik pro telmisartan oproti ramiprilu byl 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019 při rozpětí 1,13). Frekvence mortality ze všech příčin byla 11,6 % u pacientů léčených telmisartanem a 11,8 % u pacientů léčených ramiprilem.

Bylo zjištěno, že telmisartan je podobně účinný jako ramipril v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (non-inferiorita) = 0,0004], primárním cílovém parametru referenční studie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), která zkoumala účinek ramiprilu proti placebu.

Studie TRANSCEND randomizovala pacienty, kteří netolerují ACE s jinak podobnými kritérii pro zařazení jako studie ONTARGET k telmisartanu 80 mg (n = 2954) nebo placebo (n = 2972) a oboje bylo podáváno ke standardní léčbě. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání) nebyl nalezen [15,7 % ve skupině telmisartanu a 17,0 % ve skupině placebo s poměrem rizik 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Přínos telmisartanu ve srovnání s placebem byl potvrzen v předem specifikovaném sekundárním kombinovaném cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Přínos na kardiovaskulární mortalitu potvrzen nebyl (poměr rizik 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

Kašel a angioedém byly hlášeny méně často u pacientů léčených telmisartanem, než u pacientů léčených ramiprilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch oproti ramiprilu nebo telmisartanu samotnému. Při kombinaci byla numericky vyšší kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin. V rameni s kombinací byl navíc významně vyšší výskyt hyperkalemie, selhání funkce ledvin, hypotenze a synkopy. Proto se použití kombinace telmisartanu s ramiprilem u této populace nedoporučuje.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33%) vs. pacienti léčení placebem (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbiditativy a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23-1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0-4,9) při vysokých dávkách

(~25,000 mg) a na 7,7 (5,7-10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MicardisPlus u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

Absorpce

Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42%, v dávce 160 mg 58%. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje.

Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání přípravku MicardisPlus je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0 - 3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60%.

Distribuce

Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (> 99,5%), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 68% vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je 0,83 - 1,14 l/kg.

Biotransformace

Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného ¹⁴C představuje glukuronid přibližně 11% měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny.

Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován.

Eliminace

Telmisartan: Po intravenózním i po perorálním podání byla většina ¹⁴C značeného telmisartanu v podané dávce (> 97%) vyloučena stolicí cestou biliární sekrece. Jen nepatrné množství bylo nalezeno v moči. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl větší než 20 hodin.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60% perorální dávky je eliminováno během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250 - 300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10 - 15 hodin.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací (C_{max} a AUC) při narůstajících dávkách.

Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších 65ti let se neliší.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2 - 3x vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen sledována významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

Renální vylučování nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti telmisartanu téměř na 100%. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenicita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myši. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Avšak rozsáhlá zkušenost s podáváním hydrochlorothiazidu u lidí neprokázala spojitost mezi jeho podáváním a nárůstem výskytu nádorů.

Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy,
magnesium-stearát,
kukuřičný škrob,
meglumin,
mikrokrytalická celulóza,
povidon (K-25),
červený oxid železitý (E 172),
hydroxid sodný,
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
sorbitol (E 420).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al nebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Velikost balení:

- Blister s 14, 28, 56, 84 nebo 98 tabletami nebo
- Perforovaný jednodávkový blister s 28 x 1, 30 x 1 nebo 90 x 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

MicardisPlus musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

Příležitostně lze zjistit mezi jamkami blistru oddělení vnější vrstvy blistru od vrstvy vnitřní. V tomto případě není třeba žádného zvláštního opatření.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.