

MicardisPlus®

M R EF

Boehringer Ingelheim

Tablett 40/12,5 mg

(Tillhandahålls ej) (Röd och vit avlång tvåskiktstablett 5,2 mm präglad med firmasymbol och kod H4)

Angiotensin II-antagonister, kombinationer

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Hydroklortiazid

Telmisartan

ATC-kod:

C09DA07

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

MicardisPlus® tablett 40/12,5 mg och 80/12,5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-25.

Indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

MicardisPlus är en fast kombination (40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ) och 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll .
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (HCTZ är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av telmisartan/HCTZ och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Dosering

Den fasta doskombinationen ska tas av patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. När det är lämpligt ur klinisk synpunkt kan byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Micardis 40 mg

- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Micardis 80 mg

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet från patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad men tyder inte på njurbiverkningar och dosjustering anses inte nödvändig. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet). På grund av hydroklortiazidkomponenten är den fasta doskombinationen kontraindicerad till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt kontraindikationer).

Telmisartan avlägsnas inte från blodet via hemofiltration och är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion ska MicardisPlus administreras med försiktighet. För telmisartan bör dosen ej överstiga 40 mg en gång dagligen. Den fasta doskombinationen är kontraindicerad till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt Kontraindikationer). Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för MicardisPlus har inte fastställts för patienter under 18 år. Användning av MicardisPlus rekommenderas inte för barn och ungdomar.

Administreringssätt

MicardisPlus tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och ska sväljas hela med vätska. MicardisPlus kan tas med eller utan föda.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Micardis Plus bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tablettens hygroskopiska egenskaper. Tabletterna bör tas ut ur blistret strax före administrering (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Nedsatt leverfunktion

Telmisartan/HCTZ får inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt Kontraindikationer), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras i gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör telmisartan/HCTZ användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av telmisartan/HCTZ hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Telmisartan/HCTZ får inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), (se avsnitt Kontraindikationer). Det finns ingen erfarenhet av behandling med telmisartan/HCTZ hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med telmisartan/HCTZ hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat.

Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

Telmisartan avlägsnas inte från blodet via hemofiltration och är inte dialyserbart.

Patienter med hypovolemi och/eller hyponatremi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd, i synnerhet hypovolemi och hyponatremi, måste åtgärdas innan behandling med MicardisPlus inleds.

Enstaka fall av hyponatremi åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv desorientering, apati) har observerats vid användning av HCTZ.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex

patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt Biverkningar).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan/HCTZ rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov. Latent diabetes mellitus kan manifesteras under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiaziddiuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som läkemedlet innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar (se avsnitt Biverkningar).

- Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och hos patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) (se avsnitt Interaktioner).

- Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i läkemedlet utövar på angiotensin II (AT1) receptorer, leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med telmisartan/HCTZ, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus bland riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller

saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med telmisartan/HCTZ (se avsnitt Interaktioner).

- Hypokloremisk alkalos

Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

- Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

- Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt Interaktioner).

Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II-receptorblockerare, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke svarta, troligen pga en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot HCTZ kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer trolig hos patienter med sådan bakgrund. Exacerbationer av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika, inklusive HCTZ.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt Biverkningar). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, rekommenderas att man avbryter behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solen eller artificiellt UVA.

Choroidal effusion, akut myopi och glaukom med slutet kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, en akut övergående myopi och akut glaukom med slutet kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutet kammarvinkel kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutet kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av HCTZ har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret (se avsnitt Biverkningar). Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrade lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska MicardisPlus sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sorbitol

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter innehåller 169 mg sorbitol i varje tablett.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter innehåller 338 mg sorbitol i varje tablett. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-receptorblockerare (inklusive telmisartan/HCTZ). Samtidig behandling med litium och telmisartan/HCTZ rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t ex andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH,

amfotericin, carbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyra och dess derivat).

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som HCTZ-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiera effekten av HCTZ på serumkalium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Joderade kontrastmedel

Vid vätskebrist orsakad av diuretika ökar risken för akut funktionell njursvikt, särskilt i samband med användning av höga doser joderade kontrastmedel. Innan den joderade produkten administreras måste patienten rehydreras.

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer och hyperkalemi (ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel som heparin-natrium).

Om dessa läkemedel förskrivs samtidigt som HCTZ-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Baserat på erfarenhet av användning av läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när telmisartan/HCTZ ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till Torsade de

pointes (vilket inkluderar vissa antiarytmika), hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arytmia (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49%) samt förhalvning (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad

användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Diabetesläkemedel (oral antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att lakto-acidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till HCTZ.

Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av HCTZ försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptorblockerare. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptorblockerare och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara

adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC_{0-24} och C_{max} för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av detta är okänd.

Blodtryckshöjande aminer (t ex noradrenalin)

Effekten av dessa aminer kan minska.

Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t ex tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av HCTZ.

Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom HCTZ kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka serumkalcium pga minskad utsöndring. Om kalciumtillskott eller kalciumsparande läkemedel (t.ex. vitamin D-behandling) måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiaziddiuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiera den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiera den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin.

Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva.

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet). Angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av telmisartan/HCTZ till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för Angiotensin II-receptorblockerare men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Om exponering för angiotensin II-receptorblockerare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av HCTZ under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabarriären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för HCTZ kan användning under andra och tredje trimestern störa

foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

Amning

Eftersom information saknas angående användning av telmisartan/HCTZ under amning, rekommenderas inte telmisartan/HCTZ. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av telmisartan/HCTZ under amning rekommenderas inte. Om telmisartan/HCTZ används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

Inga studier av fertiliteten hos människa har utförts med den fasta doskombinationen eller med de enskilda komponenterna.

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller HCTZ på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

Trafik

MicardisPlus kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I enstaka fall kan blodtryckssänkande behandling, med t.ex. telmisartan/HCTZ, orsaka yrsel, synkope eller vertigo.

Om patienter drabbas av dessa biverkningar ska de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med telmisartan/HCTZ har visat sig vara likartad den som observerats med enbart telmisartan i randomiserade kliniska studier hos 1471 patienter som randomiserade till behandling med telmisartan plus HCTZ (835) eller enbart telmisartan (636). Biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ($p \leq 0,05$) med telmisartan plus HCTZ än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar

som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med telmisartan/HCTZ.

Biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar av MicardisPlus, även om de inte har observerats i kliniska studier av läkemedlet.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Tabell över biverkningar (MedDRA) från placebokontrollerade studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hydroklortiazid
Infektioner och infestationer	Sepsis även med dödlig utgång		sällsynta ²	
	Bronkit	sällsynta		
	Faryngit	sällsynta		
	Sinuit	sällsynta		

	Övre luftvägsinfektion		mindre vanliga	
	Urinvägsinfektion		mindre vanliga	
	Cystit		mindre vanliga	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skiv epitelcancer)			ingen känd frekvens ²
Blodet och lymfsystemet	Anemi		mindre vanliga	
	Eosinofili		sällsynta	
	Trombocytopeni		sällsynta	sällsynta
	Trombocytopen purpura			sällsynta
	Aplastisk anemi			ingen känd frekvens
	Hemolytisk anemi			mycket sällsynta
	Benmärgssvikt			mycket sällsynta
	Leukopeni			mycket sällsynta

	Agranulocytosis			mycket sällsynta
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		sällsynta	
	Överkänslighet		sällsynta	mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	mindre vanliga		mycket vanliga
	Hyperurikemi	sällsynta		vanliga
	Hyponatremi	sällsynta	sällsynta	vanliga
	Hyperkalemi		mindre vanliga	
	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)		sällsynta	
	Hypomagnesemi			vanliga
	Hyperkalcemi			sällsynta
	Hypokloremisk alkalos			mycket sällsynta
	Aptitförlust			vanliga
	Hyperlipidemi			mycket vanliga
	Hyperglykemi			sällsynta
	Diabetes mellitus utan			

	fullgod kontroll			sällsynta
Psykiska störningar	Ångest	mindre vanliga	sällsynta	
	Depression	sällsynta	mindre vanliga	sällsynta
	Insomni	sällsynta	mindre vanliga	
	Sömnstörningar	sällsynta		sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	vanliga		sällsynta
	Synkope	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Parestesi	mindre vanliga		sällsynta
	Somnolens		sällsynta	
	Huvudvärk			sällsynta
Ögon	Synnedsättning	sällsynta	sällsynta	sällsynta
	Dimsyn	sällsynta		
	Akut glaukom med slutet kammarrinkel			ingen känd frekvens
	Choroidal effusion			ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	mindre vanliga	mindre vanliga	
Hjärtat	Takykardi	mindre vanliga	sällsynta	

	Arytmier	mindre vanliga		sällsynta
	Bradykardi		mindre vanliga	
Blodkärl	Hypotoni	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Ortostatisk h ypotoni	mindre vanliga	mindre vanliga	vanliga
	Nekrotiseran de vaskulit			mycket sällsynta
Andningsväg ar, bröstorg och mediasti num	Dyspné	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Andnöd	sällsynta		mycket sällsynta
	Pneumonit	sällsynta		mycket sällsynta
	Lungödem	sällsynta		mycket sällsynta
	Hosta		mindre vanliga	
	Interstitiell lungsjukdom		mycket sällsynta ^{1,2}	
	Akut andnöd ssyndrom (ARDS) (se avsnitt Varningar och försiktighet.)			mycket sällsynta

Magtarmkanalen	Diarré	mindre vanliga	mindre vanliga	vanliga
	Muntorrhet	mindre vanliga	sällsynta	
	Flatulens	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Buksmärta	sällsynta	mindre vanliga	
	Förstoppning	sällsynta		sällsynta
	Dyspepsi	sällsynta	mindre vanliga	
	Kräkning	sällsynta	mindre vanliga	vanliga
	Gastrit	sällsynta		
	Bukobehag		sällsynta	sällsynta
	Illamående			vanliga
	Pankreatit			mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Avvikande leverfunktion / leversrubbnin g	sällsynta ²	sällsynta ²	
	Gulsot			sällsynta
	Gallstas			sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Angioödem (även med dödlig utgång)	sällsynta	sällsynta	
	Erytem	sällsynta	sällsynta	

	Pruritus	sällsynta	mindre vanliga	
	Hudutslag	sällsynta	mindre vanliga	vanliga
	Hyperhidros	sällsynta	mindre vanliga	
	Urtikaria	sällsynta	sällsynta	vanliga
	Eksem		sällsynta	
	Läkemedelsutslag		sällsynta	
	Toxisk huderuption		sällsynta	
	Lupusliknande syndrom			mycket sällsynta
	Fotosensitivitetsreaktion			sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			mycket sällsynta
	Erythema multiforme			ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Muskelspasmer			
	(benkramper)	mindre vanliga	mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Myalgi	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Artralgi	sällsynta	sällsynta	

	Smärta i armar och ben (bensmärta)	sällsynta	sällsynta	
	Sensmärta (tendonitliknande symtom)		sällsynta	
	Systemisk lupus erythematosus	sällsynta ¹		mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion		mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Akut njursvikt		mindre vanliga	mindre vanliga
	Glukosuri			sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektildysfunktion	mindre vanliga		vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärta	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Influensaliknande sjukdom	sällsynta	sällsynta	
	Smärta	sällsynta		
	Asteni (svaghet)		mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Pyrexia			ingen känd frekvens

Undersökningar	Ökad halt urinsyra i blodet	mindre vanliga	sällsynta	
	Ökad halt kreatinin i blodet	sällsynta	mindre vanliga	
	Ökad halt kreatinfosfokinaser i blodet	sällsynta	sällsynta	
	Ökad halt leverenzymerna i blodet	sällsynta	sällsynta	
	Minskat hemoglobin		sällsynta	

¹ Baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion.

² Se underavsnitten nedan för ytterligare information.

^a Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan. Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4 %) var vanligen jämförbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerade studier. De biverkningar som anges ovan har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

Beskrivning av vissa biverkningar

Avvikande leverfunktion/levertorrhet

Flest fall av avvikande leverfunktion/leverrubbing efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

Sepsis

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller relaterade till en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt Farmakodynamik).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan, har rapporterats efter marknadssintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Överdoser

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket HCTZ som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med HCTZ förknippas med elektrolytförlust (

hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuerad arytmi associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

Behandling

Telmisartan elimineras inte via hemofiltration och är inte dialyserbart. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symptomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

Farmakodynamik

MicardisPlus är en kombination av en angiotensin II-receptorblockerare, telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, dvs reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. MicardisPlus en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

Verkningsmekanism

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp 1-(AT1)-blockerare. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på

AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av HCTZ leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling, troligen genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med HCTZ påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar, effekten varar 6-12 timmar.

Farmakodynamisk effekt

Behandling av essentiell hypertoni

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 - 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40 mg -80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammahypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser. Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reducering av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10 p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med liknande var inklusionskriterier som i

ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n=2954) eller placebo (n=2972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan och 17,0 % i placebo gruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24). Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt.

Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33

%) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken Kardiovaskulär prevention. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos

patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med HCTZ leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/HCTZ på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög

användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för MicardisPlus för alla grupper av den pediatriiska populationen för hypertoni (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Samtidig tillförsel av HCTZ och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5-1,5 timme efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42% resp. 58%. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC 0- ∞) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepade tillförsel.

Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av den fasta doskombinationen uppnås maxkoncentrationen av HCTZ ungefär 1,0-3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av HCTZ var den absoluta biotillgängligheten ca 60 %.

Distribution

Telmisartan är högggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5%), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V_{dss}) är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan också binder till vävnaderna.

Hydroklortiazid är proteinbundet till 64 % och distributionsvolymen är $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av modersubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av ^{14}C -märkt telmisartan representerar glukuroniden 11% av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450 isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa

Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförsel av ^{14}C -märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97%) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförsel är > 1500 ml / min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen.

Ca 60% av den orala dosen elimineras inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Telmisartan: Farmakokinetiken för oralt administrerat telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20-160 mg med mer än proportionella ökningar av plasmakoncentrationer ($C_{\max}$ och AUC) med ökande doser. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepade tillförelser. Hydroklortiazid uppvisar linjär farmakokinetik.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter.

Kön

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2-3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av HCTZ hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

Nedsatt njurfunktion

Lägre plasmakoncentrationer observerades hos patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys. Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan inte avlägsnas med dialys. Halveringstiden för elimineringsfasen är inte förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är hastigheten av HCTZ-eliminationen reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av HCTZ. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för eliminationen ca 34 timmar.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

Prekliniska uppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och HCTZ samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare: minskning av röda blodkroppsparametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och gastrointestinala skador.

Gastrointestinala sår kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

Inga effekter av telmisartan på fertiliteten hos hanar eller honor observerades.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råtta och mus. Studier med HCTZ har visat på en genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller.

För fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt Graviditet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 112 mg laktosmonohydrat motsvarande 107 mg vattenfri laktos.

Varje tablett innehåller 169 mg sorbitol (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 112 mg laktosmonohydrat motsvarande 107 mg vattenfri laktos.

Varje tablett innehåller 338 mg sorbitol (E420).

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Meglumin

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K25)

Röd järnoxid (E172)

Natriumhydroxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Sorbitol (E420)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Telmisartan

Miljörisk: Användning av telmisartan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Telmisartan är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Telmisartan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A$$
$$(100 - R) = 0.0099 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 72.2 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

$$\text{PNEC} = 49 \mu\text{g/L}$$

The PNEC has been derived from the lowest NOEC (*Desmodesmus subspicatus*, 72h (growth rate)) of 0.49 mg/L. An assessment factor of 10 is used based on the availability of A NOEC for algal growth inhibition in combination with chronic toxicity studies for the other trophic levels in accordance with ECHA Guidelines (ECHA, 2008). Algae (Green algae, *Desmodesmus subspicatus*) (OECD 201, GLP) (Ref.II):

$$\text{EC}_{50} \text{ 72h (growth rate)} = 9.88 \text{ mg/L}$$

$$\text{NOEC 72h (growth rate)} = 0.49 \text{ mg/L}$$

$$\text{EC}_{50} \text{ 72h (biomass)} = 1.75 \text{ mg/L}$$

$$\text{NOEC 72h (biomass)} = 0.25 \text{ mg/L}$$

Crustacean (Water flea, *Daphnia magna*):

Acute toxicity (FDA, TAD 4.08, GLP), (Ref.III)

$$\text{EC}_{50} \text{ 48h (mortality)} = 18 \text{ mg/L}$$

$$\text{NOEC 48h (mortality)} = 5.4 \text{ mg/L}$$

Chronic toxicity (OECD 211, GLP, (Ref.IV)

NOEC 21d (mortality)= 1.2 mg/L

LOEC 21d (mortality)= 3.9 mg/L

Fish (Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*)(OECD 203, GLP),
(Ref.V):

Acute toxicity

LC50 96h (mortality)= 3.74 mg/L

NOEC 96h (mortality)= 1.92 mg/L

Fish (Zebrafish, *Danio rerio*)(OECD 210, GLP), (Ref.VI):

Chronic toxicity (OECD 210)

NOEC 35d (dry weight)= 1.0 mg/L

LOEC 35d (dry weight)= 3.1 mg/L

Other ecotoxicity data

MIC (minimal inhibitory concentration) for *Bacillus subtilis* was determined to 20 mg/L. No EC50 could be derived. For the four other species tested (2 bacteria, 1 fungus, 1 blue-green algae), no inhibition of growth was observed up to 1000 mg/L (FDA, TAD 4.02, GLP), (Ref.VII).

No inhibition of activated sludge was observed at concentrations up to 1000 mg/L (OECD 209, GLP), (Ref.VIII).

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0099/49 = 2.0 \times 10^{-4}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of Telmisartan has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

In a 28d ready biodegradability study in accordance with FDA TAD 3.11 (GLP) 7% biodegradation of Telmisartan was observed (Ref.IX). Based on these data Telmisartan is not readily biodegradable.

Inherent degradability:

No data on inherent biodegradability.

Simulation studies:

In an OECD 308 study (GLP), (Ref.X), dissipation rates (DT50) were determined in two aquatic freshwater systems (river and pond).

The parent substance rapidly dissipated from the water phase to the sediment of both systems. It decreased from initial levels of 97-98% of the applied radioactivity to 7-9% on day 56 in both systems. Only three very minor metabolites were detected in the water phase, none individually exceeding 2% of applied radioactivity. Up to three very minor metabolites were formed in the sediment, none exceeding 1% of applied in the sediments throughout the study. In the total system, no metabolite accounted for more than 2% of applied radioactivity. The amount of non-extractable radioactivity was low for both test systems with bound residues not accounting for more than 9% and 18% in the river and pond systems, respectively, throughout the study. The mineralization of the test item and the formation of other organic volatiles were insignificant, accounting for <1% or <0.1% of the applied radioactivity, respectively. No half-lives for Telmisartan in the river and pond sediments and total systems were calculated since no or only very low dissipation/degradation of Telmisartan was observed. In conclusion, Telmisartan rapidly dissipated from the water phase by adsorption to the sediment of both systems. Once in the sediment, its degradation proceeds at a very slow rate, mainly via the formation of bound residues. Since $T_{1/2}$ is > 120days, Telmisartan is considered persistent in this assay.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

Telmisartan was not readily biodegradable (FDA, TAD 3.11, GLP). Further, in an OECD Guideline 308 simulation study, Telmisartan was considered persistent. Based on these combined data, Telmisartan is considered “potentially persistent”.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

A BCF of 5 in fish was derived in an OECD 305 (GLP) study (Ref.XI).

Partitioning coefficient:

The n-octanol/water partition coefficient was in an OECD Guideline 117 (GLP) study determined to 3.5 at pH 4.3 (Ref.XII).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Based on the data from the OECD Guideline 305 study showing a BCF of 5 as well as the OECD Guideline 117 study showing an n-octanol/water partition coefficient of < 4 at pH 7, Telmisartan is considered to have “low potential for bioaccumulation”.

Excretion / metabolism

After oral administration Telmisartan is nearly exclusively excreted with the faeces ($> 98\%$) and to a minor extent ($> 1\%$) in urine.

Although some telmisartan glucoronide was detected in plasma, only unchanged drug was identified in the feces (Ref.XIII).

References

I. European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment.

https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements

II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U04-1580

- III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U98-3266
- IV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0034-01
- V. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U04-1578
- VI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0033-01
- VII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U98-3265
- VIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0200-01
- IX. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U98-3273
- X. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0032-01
- XI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0032-01
- XII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U04-1579
- XIII. Stangier J, Su CA, Hendriks MG, van Lier JJ, Sollie FA, Oosterhuis B, Jonkman JH (2000). The effect of telmisartan on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol. 40:1373-9.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

MicardisPlus bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tablettens hygroskopiska egenskaper. Tabletterna bör endast tas ur blistret strax före administrering.

Vid enstaka tillfällen har det yttre lagret av blisterförpackningen separerat från det inre lagret mellan facken för tabletterna. Ingen åtgärd behöver vidtas om detta observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Röd och vit avlång tvåskiktstablett 5,2 mmpräglad med firmasymbol och kod H4.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Röd och vit avlång tvåskiktstablett 6,2 mmpräglad med firmasymbol och kod H8.

Förpackningsinformation

Tablett 40/12,5 mg (Röd och vit avlång tvåskiktstablett 5,2 mmpräglad med firmasymbol och kod H4)

28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

98 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 80/12,5 mg Röd och vit avlång tvåskiktstablettpräglad med firmasymbol och kod H8).

28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Tablett 80/12,5 mg