

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter
MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 112 mg lactosemonohydrat, svarende til 107 mg lactose, vandfri.
Hver tablet indeholder 169 mg sorbitol (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 112 mg lactosemonohydrat, svarende til 107 mg lactose, vandfri.
Hver tablet indeholder 338 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

5,2 mm aflang tablet i to lag, et rødt og et hvidt, hvori firmaets logo og koden "H4" er præget.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

6,2 mm aflang tablet i to lag, et rødt og et hvidt, hvori firmaets logo og koden "H8" er præget.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Fastdosiskombinationen MicardisPlus (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorthiazid (HCTZ) og 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Fastdosiskombinationen skal tages af patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til fastdosiskombinationen. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til fastdosiskombinationen overvejes.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg én gang dagligt kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg én gang dagligt kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Micardis 80 mg.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er beskeden, men har ikke tydet på nyrebivirkninger, og en dosisjustering anses ikke for at være nødvendig. Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4). På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er fastdosiskombinationen kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Telmisartan kan ikke fjernes fra blodet ved hæmofiltration og kan ikke dialyseres.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør MicardisPlus administreres med forsigtighed. For telmisartan bør dosis ikke overskride 40 mg én gang dagligt. Fastdosiskombinationen er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

MicardisPlus' sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter under 18 år. MicardisPlus bør ikke anvendes til børn og unge.

Administration

MicardisPlus tabletter administreres oralt én gang dagligt og skal synkes hele med væske.

MicardisPlus kan tages med eller uden mad.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

MicardisPlus skal forblive i den forseglede blister pga. hygroscopiske egenskaber af tabletterne.

Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før indtagelse (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Overfølsomhed over for andre sulfonamidderivater (HCTZ er et sulfonamidderivat)
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion
- Svært nedsat leverfunktion
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min), anuri
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.

Samtidig brug af telmisartan/HCTZ og præparater indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Angiotensin II-receptorblokkere bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling med en klarlagt sikkerhedsprofil for gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorblokkere anses for at være

påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorblokkere straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes hvis relevant (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan/HCTZ må ikke gives til patienter med kolestase, obstruktive galdelidelser eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles i galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

Desuden skal telmisartan/HCTZ anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, idet små forskydninger i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med brug af telmisartan/HCTZ til patienter med nedsat leverfunktion.

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Telmisartan/HCTZ må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der er ingen erfaring med anvendelse af telmisartan/HCTZ til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Erfaringer med telmisartan/HCTZ er begrænsede hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og derfor anbefales periodisk monitorering af serumværdierne for kalium, kreatinin og urinsyre. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazid medføre azotæmi.

Telmisartan kan ikke fjernes fra blodet ved hæmofiltration og kan ikke dialyseres.

Volumen- og/eller natriumdepleterede patienter

Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen og/eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande, især volumen- og/eller natriumdepletion, bør korrigeres, før behandling med MicardisPlus initieres.

Der er observeret isolerede tilfælde af hyponatriæmi ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) med brugen af HCTZ.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt).

Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerterinsufficiens eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brug af telmisartan/HCTZ.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatatorer, bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen, mens hypoglykæmi kan forekomme hos diabetikere, der får insulin- eller antidiabetisk behandling og behandling med telmisartan. Derfor bør monitorering af glucose i blodet hos disse patienter overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være nødvendig, hvis indiceret. En latent diabetes mellitus kan eventuelt blive manifest ved thiazidbehandling.

Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiazid-diuretikabehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den mængde thiazid (12,5 mg), som findes i lægemidlet. Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthritis urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen

Som hos andre patienter i behandling med diuretika skal der regelmæssigt foretages bestemmelse af serumelektrolytter.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (bl.a. hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Advarselstegn på forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen er mundtørhed, tørst, asteni, sløvhed, døsighed, uro, muskelsmerter eller kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale problemer i form af kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

- Hypokaliæmi

Hypokaliæmi kan forkomme ved anvendelse af thiazid-diuretika, men samtidig behandling med telmisartan kan reducere den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Der er større risiko for at få hypokaliæmi for patienter med levercirrose, med kraftig diurese eller med for lille oralt indtag af elektrolytter samt for patienter, der får kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkaliæmi

Omvendt kan hyperkaliæmi optræde på grund af lægemidlets antagonistiske virkning på angiotensin II (AT₁)-receptorerne. Skønt der ikke er dokumenteret nogen klinisk signifikant hyperkaliæmi i forbindelse med telmisartan/HCTZ, så omfatter risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi blandt andet nyreinsufficiens og/eller hjertesvigt samt diabetes mellitus. Kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplementer eller kaliumholdige saltsubstitutter skal indgives med forsigtighed sammen med telmisartan/HCTZ (se pkt. 4.5).

- Hypochloræmisk alkalose

Chloridmangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

- Hypercalcæmi

Thiaziderne kan reducere udskillelsen af calcium i urinen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium, uden andre forstyrrelser i calciumstofskiftet. Tydelig hypercalcæmi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiaziderne skal seponeres, inden der foretages undersøgelser af biskjoldbruskkirtlernes funktion.

- Hypomagnesiæmi

Det har vist sig, at thiazider øger magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5).

Etniske forskelle

Som ved alle andre angiotensin II-receptorblokkere synes telmisartan at virke mindre blodtrykssænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reninniveau i den hypertensive negroide population.

Iskæmisk hjertesygdom

Som ved andre antihypertensive lægemidler, kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Generelt

Overfølsomhedsreaktioner over for HCTZ kan både forekomme hos patienter, som har, og hos patienter, som ikke har allergi eller bronkial astma i anamnesen. Dog er de mere sandsynlige hos førstnævnte patientgruppe. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved anvendelsen af thiaziddiuretika herunder HCTZ.

Der er set tilfælde af lysoverfølsomhed med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis en lysoverfølsomhedsreaktion forekommer. Hvis fornyet indgift af diuretika er nødvendig anbefales det at beskytte eksponerede områder mod solen og mod kunstig UVA.

Choroidal effusion, akut nærsynethed og snærvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der kan resultere i choroidal effusion med synsfeltsdefekt, akut forbigående nærsynethed og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsskarpheedsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis inden for få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af hydrochlorthiazid. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snærvinklet glaukom kan være en anamnese med sulfonamid- eller penicillinallergi.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af HCTZ (se pkt. 4.8). HCTZ's fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager HCTZ, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, svære tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS bør MicardisPlus seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Intestinalt angioødem

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorblokkere (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorblokkere. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør telmisartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Lactose

Hver tablet indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Sorbitol

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter indeholder 169 mg sorbitol pr. tablet.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter indeholder 338 mg sorbitol pr. tablet. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Natrium

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med angiotensin II-receptorblokkere (som telmisartan/HCTZ). Samtidig administration af lithium og telmisartan/HCTZ kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithiumniveauet ved samtidig anvendelse.

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyre og derivater)
Hvis disse stoffer gives sammen med HCTZ-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge HCTZ's påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Jodholdige kontraststoffer

Der er en øget risiko for akut funktionelt nyresvigt i tilfælde af dehydrering forårsaget af diuretika, især ved brug af høje doser af jodholdige kontraststoffer. Rehydrering før administration af det jodholdige præparat er påkrævet.

Lægemidler, som kan øge kaliumniveauet eller udløse hyperkaliæmi (fx ACE-hæmmere, kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, saltsubstitutter, der indeholder kalium, ciclosporin eller andre lægemidler, fx heparin-natrium).

Hvis disse medikamenter gives sammen med HCTZ-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Erfaringer med andre lægemidler, som hæmmer renin-angiotensin-systemet viser, at samtidig brug af ovennævnte lægemidler kan føre til stigning i serumkalium. En sådan samtidig brug må derfor frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når telmisartan/HCTZ anvendes sammen med lægemidler, hvis virkning påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika), bør serumkalium og ekg monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående "torsades de pointes"/inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika), hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- Klasse 1a-antiarytmika, (fx quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Klasse 3-antiarytmika, (fx amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (fx thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (fx bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisglykosider

Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalis-inducerede arytmier (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i plasmamedianværdien for digoxin- $C_{\max}$ (49 %) og $-C_{\min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Andre antihypertensive lægemidler

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensive lægemidler.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale præparater og insuliner)

Dosisjustering af antidiabetika kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin skal bruges med forsigtighed: Risikoen for laktacidose forårsaget af et muligt funktionelt nyresvigt i forbindelse med HCTZ.

Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af HCTZ svækkes ved tilstedeværelsen af anionbytende resiner.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

NSAID (f.eks. acetylsalicylsyre (ASA) i doser beregnet til anti-inflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan hos nogle patienter nedsætte den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorblokkere.

Samtidig behandling med angiotensin II-receptorblokkere og stoffer der hæmmer cyklo-oxygenasen, kan medføre en yderligere svækkelse hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (f.eks. hos dehydrerede patienter eller hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion). Der kan opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling administreres med forsigtighed, især hos ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling samt regelmæssigt derefter.

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC_{0-24} og $C_{\max}$ af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Pressor-aminer (fx noradrenalin)

Virkningen af pressor-aminer kan være forringet.

Ikke-depolariserende skeletmuskelrelaksantia (fx tubocurarin)

Virkningen af ikke-depolariserende skeletmuskelrelaksantia kan forstærkes af HCTZ.

Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyreigt (fx probenecid, sulfipyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, idet HCTZ kan øge serumurinsyreniveauet. Øgning af probenecid- eller sulfipyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der skal ordineres calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (fx behandling med D-vitamin), skal serumcalciumniveauet monitoreres og calciumdosis justeres herefter.

Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (fx atropin, biperiden)

Antikolinergika kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazid-typen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mave-tømmningshastigheden.

Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

Cytotoksiske lægemidler (fx cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan formindske cytotoksiske lægemidlers udskillelse gennem nyrerne og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Følgende præparater har farmakologiske egenskaber, der kan forventes at forstærke den hypotensive virkning af alle antihypertensive lægemidler herunder telmisartans: Baclofen, amifostin.

Endvidere kan ortostatisk hypotension blive forværret af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I første trimester kan behandling med angiotensin II-receptorblokkere ikke anbefales (se pkt. 4.4.). I andet og tredje trimester af graviditeten er behandling med angiotensin II-receptorblokkere kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan/HCTZ til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med ACE-hæmmere i første trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en let forhøjet risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorblokkere, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling med en klarlagt sikkerhedsprofil ved brug til gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorblokkere anses for at være påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorblokkere straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i andet og tredje trimester med angiotensin II-receptorblokkere kan medføre human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis angiotensin II-receptorblokkere har været anvendt fra andet trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorblokkere, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Der er begrænset erfaring med HCTZ under graviditet, specielt i første trimester. Dyreforsøg er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på HCTZ's farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale bivirkninger såsom ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller præeklamsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

Det frarådes at anvende telmisartan/HCTZ ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af telmisartan/HCTZ ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, der medfører voldsomme diureser, kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende telmisartan/HCTZ under amning. Hvis telmisartan/HCTZ anvendes under amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos mennesker med fastdosiskombinationen eller med de enkelte komponenter.

I non-kliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan og HCTZ.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

MicardisPlus kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved antihypertensiv behandling, som for eksempel med telmisartan/HCTZ, kan der lejlighedsvis forekomme svimmelhed, synkope eller vertigo.

Hvis patienter oplever disse bivirkninger, bør de undgå potentielle farlige aktiviteter såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligst rapporterede bivirkning er svimmelhed. Alvorligt angioødem kan forekomme i sjældne tilfælde ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

I randomiserede, kontrollerede studier med 1.471 patienter, var den totale rapporterede forekomst af bivirkninger ved brug af telmisartan/HCTZ (835 patienter) sammenlignelig med forekomsten for telmisartan alene (636 patienter). Dosisrelaterede bivirkninger var ikke klarlagt og viste ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

Tabuleret liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) for telmisartan plus HCTZ end for placebo i alle de kliniske forsøg, opdelt efter systemorganklasse. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske studier, kan forekomme ved behandling med telmisartan/HCTZ.

Bivirkninger rapporteret tidligere med en af de enkelte komponenter kan være potentielle bivirkninger med MicardisPlus, også selvom de ikke blev observeret i kliniske studier med dette præparat.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Tabuleret liste over bivirkninger (MedDRA) fra placebokontrollerede studier og fra erfaringer efter markedsføring

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Hyppighed		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hydrochlorthiazid
Infektioner og parasitære sygdomme	Sepsis inklusive sepsis med letalt udfald		sjælden ²	
	Bronkit	sjælden		
	Faryngit	sjælden		
	Sinuit	sjælden		
	Infektion i øvre luftveje		ikke almindelig	
	Urinvejsinfektion		ikke almindelig	
	Cystitis		ikke almindelig	
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypper)	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)			ikke kendt ²
Blod og lymfesystem	Anæmi		ikke almindelig	
	Eosinofili		sjælden	
	Trombocytopeni		sjælden	sjælden
	Trombocytopenisk purpura			sjælden
	Aplastisk anæmi			ikke kendt
	Hæmolytisk anæmi			meget sjælden
	Knoglemarvssvigt			meget sjælden
	Leukopeni			meget sjælden
	Agranulocytose			meget sjælden
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		sjælden	
	Overfølsomhed		sjælden	meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	ikke almindelig		meget almindelig
	Hyperurikæmi	sjælden		almindelig
	Hyponatriæmi	sjælden	sjælden	almindelig
	Hyperkaliæmi		ikke almindelig	
	Hypoglykæmi (hos diabetespatienter)		sjælden	
	Hypomagnesiæmi			almindelig
	Hypercalcæmi			sjælden
	Hypochloræmisk alkalose			meget sjælden
	Nedsat appetit			almindelig
	Hyperlipidæmi			meget almindelig
	Hyperglykæmi			sjælden
	Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol			sjælden
Psykiske forstyrrelser	Angst	ikke almindelig	sjælden	

	Depression	sjælden	ikke almindelig	sjælden
	Søvnløshed	sjælden	ikke almindelig	
	Søvnforstyrrelser	sjælden		sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	almindelig		sjælden
	Synkope	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Paræstesi	ikke almindelig		sjælden
	Søvnighed		sjælden	
	Hovedpine			sjælden
Øjne	Synsnedsættelse	sjælden	sjælden	sjælden
	Sløret syn	sjælden		
	Akut snærvinklet glaukom			ikke kendt
	Choroidal effusion			ikke kendt
Øre og labyrint	Vertigo	ikke almindelig	ikke almindelig	
Hjerte	Takykardi	ikke almindelig	sjælden	
	Arytmi	ikke almindelig		sjælden
	Bradykardi		ikke almindelig	
Vaskulære sygdommer	Hypotension	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Ortostatisk hypotension	ikke almindelig	ikke almindelig	almindelig
	Nekrotiserende vaskulit			meget sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Åndedrætsbesvær	sjælden		meget sjælden
	Pneumonit	sjælden		meget sjælden
	Lungeødem	sjælden		meget sjælden
	Hoste		ikke almindelig	
	Interstitiel lungesygdom		meget sjælden ^{1,2}	
	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			meget sjælden
Mave-tarm-kanalen	Diarré	ikke almindelig	ikke almindelig	almindelig
	Mundtørhed	ikke almindelig	sjælden	
	Flatulens	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Abdominalsmerter	sjælden	ikke almindelig	
	Obstipation	sjælden		sjælden
	Dyspepsi	sjælden	ikke almindelig	
	Opkastning	sjælden	ikke almindelig	almindelig

	Gastrit	sjælden		
	Gastrointestinalt ubehag		sjælden	sjælden
	Kvalme			almindelig
	Pankreatit			meget sjælden
Lever og galdeveje	Unormal leverfunktion/leversygdom	sjælden ²	sjælden ²	
	Gulsot			sjælden
	Kolestase			sjælden
Hud og subkutane væv	Angioødem (også med letalt udfald)	sjælden	sjælden	
	Erytem	sjælden	sjælden	
	Pruritus	sjælden	ikke almindelig	
	Udslæt	sjælden	ikke almindelig	almindelig
	Hyperhidrose	sjælden	ikke almindelig	
	Urticaria	sjælden	sjælden	almindelig
	Eksem		sjælden	
	Medikamentelt udslæt		sjælden	
	Toksisk hududslæt		sjælden	
	Lupus-lignende syndrom			meget sjælden
	Lysfølsomhedsreaktion			sjælden
	Toksisk epidermal nekrolyse			meget sjælden
	Erythema multiforme			ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Muskelspasmer (kramper i benene)	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt
	Myalgi	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Artralgi	sjælden	sjælden	
	Smerter i ekstremiteter (bensmerter)	sjælden	sjælden	
	Senesmerter (tendonitis-lignende symptomer)		sjælden	
	Systemisk lupus erythematosus	sjælden ¹		meget sjælden
Nyrer og urinveje	Nedsat nyrefunktion		ikke almindelig	ikke kendt
	Akut nyresvigt		ikke almindelig	ikke almindelig
	Glukosuri			sjælden
Det reproduktive system og mammae	Erektile dysfunktion	ikke almindelig		almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerter	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Influenzalignende symptomer	sjælden	sjælden	
	Smerter	sjælden		
	Asteni (svaghed)		ikke almindelig	ikke kendt
	Pyreksi			ikke kendt

Undersøgelser	Forhøjet urinsyre i blodet	ikke almindelig	sjælden	
	Forhøjet kreatinin i blodet	sjælden	ikke almindelig	
	Forhøjet kreatininfosfokinase i blodet	sjælden	sjælden	
	Forhøjede leverenzymmer	sjælden	sjælden	
	Nedsat hæmoglobin		sjælden	

¹ Baseret på erfaringer efter markedsføring

² For yderligere oplysninger, se underpunkterne herunder

^a Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen. I placebo-kontrollerede studier var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Bivirkningerne anført ovenfor er samlet fra alle kliniske studier med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormal leverfunktion/leversygdom

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom fra post marketing-erfaring for telmisartan, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter er mere udsatte for at få sådanne bivirkninger.

Sepsis

I PROFESS-studiet blev set en øget forekomst af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se også pkt. 5.1).

Interstitiel lungesygdom

Efter markedsføring er der set tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter med en tidsmæssig association til behandling med telmisartan uden at der dog er fastslået en årsagssammenhæng.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Intestinalt angioødem

Der er indberettet tilfælde af intestinalt angioødem efter brug af angiotensin II-receptorblokkere (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset information for telmisartan i forbindelse med overdosering hos mennesker. Det er ikke fastlagt, i hvilket omfang HCTZ kan fjernes ved hæmodialyse.

Symptomer

De mest udtalte symptomer ved telmisartanoverdosering er hypotension og takykardi; bradykardi, svimmelhed, opkastning, forhøjet serumkreatinin og akut nyresvigt er også set. Overdosering med HCTZ er forbundet med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi pga. overdreven diurese. De mest almindelige forekommende tegn og symptomer på overdosering er kvalme og søvnighed. Hypokaliæmi kan ved samtidig brug af digitalisglykosider eller visse antiarytmika resultere i muskelkramper og/eller accentueret arytmi.

Behandling

Telmisartan kan ikke fjernes ved hæmofiltration og kan ikke dialyseres. Patienten bør monitoreres nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er forløbet siden indtagelse og af symptomernes sværhedsgrad. Provokeret opkastning og/eller maveudskylning er mulige behandlinger. Aktivt kul kan med fordel anvendes ved behandlingen af overdosis. Serumelektrolytter og kreatinin skal monitoreres hyppigt. Ved hypotension skal patienten lægges i rygleje, og der skal hurtigt gives salt- og væskesubstitution.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-receptorblokkere (ARB) og diuretika: ATC-kode: C09DA07

MicardisPlus er en kombination af en angiotensin II-receptorblokker, telmisartan og et thiaziddiuretikum hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, og reducerer blodtrykket i højere grad end de enkelte komponenter hver for sig. MicardisPlus administreret én gang dagligt giver en effektiv og jævn reduktion i blodtrykket i hele det terapeutiske dosisinterval.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er en oralt administreret effektiv specifik angiotensin II-receptorsubtype 1(AT₁)-blokker. Telmisartan displacerer angiotensin II med meget høj affinitet fra dets bindingssted på AT₁-receptorsubtypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ingen partiel agonistaktivitet ved AT₁-receptoren. Telmisartan bindes selektivt til AT₁-receptoren. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også virkningen af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-alдостeronniveauet sænkes med telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke human plasmarenin, og det blokerer ikke ionkanalerne. Telmisartan hæmmer ikke det angiotensinkonverterende enzym (kininase-II-enzymet), som også nedbryder bradykinin. Derfor forventes det ikke, at bradykininmedierede bivirkninger potentiруется.

En dosis på 80 mg telmisartan givet til raske frivillige hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-provokeret blodtryksforhøjelse. Denne hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og kan måles i op til 48 timer.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag thiaziddiuretikas antihypertensive virkning kendes ikke fuldstændigt. Thiaziderne påvirker den renale tubulære mekanisme, der styrer elektrolytreabsorption, med en direkte øgning af udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent lige store mængder. HCTZ's diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten og aldosteronsekretionen, med deraf følgende øget udskillelse af kalium og bikarbonat i urinen, samt sænket serumkalium. Sandsynligvis pga. blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet synes telmisartan at modvirke det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika. Med HCTZ starter diuresen i løbet af 2 timer, og den maksimale virkning ses efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Farmakodynamisk virkning

Behandling af essentiel hypertension

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive virkning gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis, som påvist ved ambulatoriske blodtryksmålinger. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal virkning og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var

konsekvent over 80 % efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske studier).

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med virkningen af andre klasser af antihypertensive lægemidler (påvist i kliniske studier, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på ”rebound”-hypertension. Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske studier, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kardiovaskulær forebyggelse

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenligner virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære udfald hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med evidens for *end-organ*påvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri).

Patienterne blev randomiseret til de tre følgende behandlingsgrupper: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnit i 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferioritet) = 0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPE-referencestudiet (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - blev telmisartan fundet ligeværdigt med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08; p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril vs. placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecificerede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan.

Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved administration af kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere incidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I studiet "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet apopleksi, blev der observeret en øget forekomst af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; forekomsten af letale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14-3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorblokker er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på *end-organ*påvirkning. Find mere information i afsnittet "Kardiovaskulær forebyggelse".

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre virkning på renal og/eller kardiovaskulære udfald og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorblokker hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for uønskede udfald. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist, at langtidsbehandling med HCTZ reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virningen af en fastdosiskombination af telmisartan/hydrochlorthiazid på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er indtil videre ukendt.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 personer i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås et klart kumulativt dosis/respons-forhold, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 personer i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Der blev påvist et kumulativt dosis/respons-forhold med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med MicardisPlus i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig indgift af HCTZ og telmisartan hos raske personer synes ikke at have indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik

Absorption

Telmisartan: Ved oral administration opnås C_{max} for telmisartan i løbet af 0,5-1,5 time efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed for telmisartan for 40 mg og 160 mg var hhv. 42 % og 58 %. Når telmisartan indtages sammen med føde, sker der en let reduktion i biotilgængeligheden af telmisartin med en reduktion i arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) på ca. 6 % med 40 mg tabletten og på ca. 19 % ved en dosis på 160 mg. 3 timer efter indgiften er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller med føde. Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk virkning. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen indgift.

Hydrochlorthiazid: Ved oral administration af fastdosiskombinationen nås C_{max} for HCTZ i løbet af ca. 1,0-3,0 timer efter dosering. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af HCTZ var den absolutte biotilgængelighed ca. 60 %.

Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre glycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for telmisartan er ca. 500 l, hvilket tyder på ekstra vævsbinding.

64 % af hydrochlorthiazidet er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis ^{14}C -mærket telmisartan repræsenterer glucuronid ca. 11 % af den målte radioaktivitet i plasma. CYP-isoenzymer er ikke involveret i metaboliseringen af telmisartan.

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke hos mennesker.

Elimination

Telmisartan: Efter enten intravenøs eller oral administration af ^{14}C -mærket telmisartan blev størstedelen af den indgivne dosis (> 97 %) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er > 1.500 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid var > 20 timer.

Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt uforandret i urinen. Ca. 60 % af den orale dosis udskilles i løbet af 48 timer. Den renale clearance er ca. 250-300 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid for hydrochlorthiazid er 10-15 timer.

Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen (C_{max} og AUC). Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen administration. Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Farmakokinetik hos specifikke populationer

Ældre

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos ældre og yngre patienter.

Køn

Telmisartans plasmakoncentration er generelt 2-3 gange højere hos kvinder end hos mænd. I kliniske studier fandtes der imidlertid ikke signifikant større blodtryksrespons eller forekomst af ortostatisk hypotension hos kvinder. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering. Der er en tendens mod højere plasmakoncentrationer af HCTZ hos kvinder end hos mænd. Dette anses ikke for at have klinisk relevans.

Nedsat nyrefunktion

Der blev observeret lavere plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens, der gennemgår dialyse. Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner hos nyreinsufficiente personer og kan ikke fjernes med dialyse. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af HCTZ. I et typisk studie med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for HCTZ øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske sikkerhedsforsøg med samtidig indgift af telmisartan og HCTZ i normotensive rotter og hunde i doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det klinisk-terapeutiske område, fandt man ikke andre resultater end dem, der allerede var set ved indgift af de to stoffer hver for sig. De observerede toksikologiske fund synes ikke at have nogen relevans for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Toksikologiske fund, som også er kendt fra non-kliniske forsøg med angiotensinkonverterende enzym-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere, var: Fald i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet blod-urinstof-nitrogen (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved oral salttilførsel og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrene. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

Der blev ikke observeret nogen virkning af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Der var ingen klare tegn på teratogenicitet, men ved toksiske doser sås en påvirkning af den postnatale udvikling af afkommet såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Telmisartan viste ingen tegn på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus. Forsøg med HCTZ har vist tvetydige tegn på en genotoksisk eller karcinogen virkning i nogle eksperimentelle modeller.

Med hensyn til en potentiel føtotoksisk virkning af telmisartan/hydrochlorthiazid-kombinationen henvises til pkt. 4.6.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
MikrokrySTALLINSK cellulose

Povidon (K25)
Rød jernoxid (E172)
Natriumhydroxid
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Sorbitol (E420)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). En blister indeholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelse:

- Blister med 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter eller
- Perforeret enkeltdosis-blister med 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

MicardisPlus skal opbevares i den forseglede blister på grund af tabletternes hygroskopiske egenskaber. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før administration.
Det er lejlighedsvis set, at det ydre lag af blisterpakningen løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Hvis dette observeres har det ingen betydning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2002

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 99 mg lactosemonohydrat, svarende til 94 mg lactose, vandfri.

Hver tablet indeholder 338 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

6,2 mm aflang tablet, gul og hvid, hvori firmaets logo og koden "H9" præget på.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Fastdosiskombinationen MicardisPlus (80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorthiazid (HCTZ)) er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) eller til voksne, som tidligere er stabiliseret på telmisartan og HCTZ givet hver for sig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Fastdosiskombinationen skal tages af patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til fastdosiskombinationen. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til fastdosiskombinationen overvejes.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg én gang dagligt kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Micardis 80 mg/12,5 mg eller til patienter, som tidligere er stabiliseret på telmisartan og HCTZ givet hver for sig.

MicardisPlus findes i dosisstyrkerne 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er beskeden, men har ikke tydet på nyrebivirkninger, og en dosisjustering anses ikke for at være nødvendig. Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4). På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er fastdosiskombinationen kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Telmisartan kan ikke fjernes fra blodet ved hæmofiltration og kan ikke dialyseres.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør MicardisPlus administreres med forsigtighed. For telmisartan bør dosis ikke overskride 40 mg én gang dagligt. Fastdosiskombinationen er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

MicardisPlus' sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter under 18 år. MicardisPlus bør ikke anvendes til børn og unge.

Administration

MicardisPlus tabletter administreres oralt én gang dagligt og skal synkes hele med væske. MicardisPlus kan tages med eller uden mad.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

MicardisPlus skal forblive i den forseglede blister pga. hygroscopiske egenskaber af tabletterne. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før indtagelse (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Overfølsomhed over for andre sulfonamidderivater (HCTZ er et sulfonamidderivat)
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion
- Svært nedsat leverfunktion
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min), anuri
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.

Samtidig brug af telmisartan/HCTZ og præparater indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Angiotensin II-receptorblokkere bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling med en klarlagt sikkerhedsprofil for gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorblokkere anses for at være påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorblokkere straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes hvis relevant (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan/HCTZ må ikke gives til patienter med kolestase, obstruktive galdelidelser eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles i galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

Desuden skal telmisartan/HCTZ anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, idet små forskydninger i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med brug af telmisartan/HCTZ til patienter med nedsat leverfunktion.

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Telmisartan/HCTZ må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der er ingen erfaring med anvendelse af telmisartan/HCTZ til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Erfaringer med telmisartan/HCTZ er begrænsede hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og derfor anbefales periodisk monitorering af serumværdierne for kalium, kreatinin og urinsyre. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazid medføre azotæmi.

Telmisartan kan ikke fjernes fra blodet ved hæmofiltration og kan ikke dialyseres.

Volumen- og/eller natriumdepleterede patienter

Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen og/eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande, især volumen- og/eller natriumdepletion, bør korrigeres, før behandling med MicardisPlus initieres.

Der er observeret isolerede tilfælde af hyponatriæmi ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) med brugen af HCTZ.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt).

Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller tilgrundsiggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brug af telmisartan/HCTZ.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatatorer, bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen, mens hypoglykæmi kan forekomme hos diabetikere, der får insulin- eller antidiabetisk behandling og behandling med telmisartan. Derfor bør monitorering af glucose i blodet hos disse patienter overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være nødvendig, hvis indiceret. En latent diabetes mellitus kan eventuelt blive manifest ved thiazidbehandling.

Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiaziddiuretikabehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den mængde thiazid (12,5 mg), som findes i lægemidlet. Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthritis urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen

Som hos andre patienter i behandling med diuretika skal der regelmæssigt foretages bestemmelse af serumelektrolytter.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (bl.a. hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Advarselstegn på forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen er mundtørhed, tørst, asteni, sløvhed, døsighed, uro, muskelsmerter eller kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale problemer i form af kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

- Hypokaliæmi

Hypokaliæmi kan forekomme ved anvendelse af thiaziddiuretika, men samtidig behandling med telmisartan kan reducere den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Der er større risiko for at få hypokaliæmi for patienter med levercirrose, med kraftig diurese eller med for lille oralt indtag af elektrolytter samt for patienter, der får kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkaliæmi

Omvendt kan hyperkaliæmi optræde på grund af lægemidlets antagonistiske virkning på angiotensin II (AT₁)-receptorerne. Skønt der ikke er dokumenteret nogen klinisk signifikant hyperkaliæmi i forbindelse med telmisartan/HCTZ, så omfatter risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi blandt andet nyreinsufficiens og/eller hjertesvigt samt diabetes mellitus. Kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplementer eller kaliumholdige saltsubstitutter skal indgives med forsigtighed sammen med telmisartan/HCTZ (se pkt. 4.5).

- Hypochloræmisk alkalose

Chlorid mangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

- Hypercalcæmi

Thiaziderne kan reducere udskillelsen af calcium i urinen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium, uden andre forstyrrelser i calciumstofskiftet. Tydelig hypercalcæmi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiaziderne skal seponeres, inden der foretages undersøgelser af biskjoldbruskkirtlernes funktion.

- Hypomagnesiæmi

Det har vist sig, at thiazider øger magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5).

Etniske forskelle

Som ved alle andre angiotensin II-receptorblokkere synes telmisartan at virke mindre blodtrykssænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reninniveau i den hypertensive negroide population.

Iskæmisk hjertesygdom

Som ved andre antihypertensive lægemidler, kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Generelt

Overfølsomhedsreaktioner over for HCTZ kan både forekomme hos patienter, som har, og hos patienter, som ikke har allergi eller bronkial astma i anamnesen. Dog er de mere sandsynlige hos førstnævnte patientgruppe. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved anvendelsen af thiaziddiuretika herunder HCTZ.

Der er set tilfælde af lysoverfølsomhed med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis en lysoverfølsomhedsreaktion forekommer. Hvis fornyet indgift af diuretika er nødvendig anbefales det at beskytte eksponerede områder mod solen og mod kunstig UVA.

Choroidal effusion, akut nærsynethed og snærvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der kan resultere i choroidal effusion med synsfeltsdefekt, akut forbigående nærsynethed og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsskarphedsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis inden for få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af hydrochlorthiazid. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snærvinklet glaukom kan være en anamnese med sulfonamid- eller penicillinallergi.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af HCTZ (se pkt. 4.8). HCTZ's fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager HCTZ, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, svære tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS bør MicardisPlus seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Intestinalt angioødem

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorblokkere (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorblokkere. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør telmisartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Lactose

Hver tablet indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Sorbitol

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter indeholder 338 mg sorbitol pr. tablet. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Natrium

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med

angiotensin II-receptorblokkere (som telmisartan/HCTZ). Samtidig administration af lithium og telmisartan/HCTZ kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithiumniveauet ved samtidig anvendelse.

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyre og derivater)
Hvis disse stoffer gives sammen med HCTZ-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge HCTZ's påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Jodholdige kontraststoffer

Der er en øget risiko for akut funktionelt nyresvigt i tilfælde af dehydrering forårsaget af diuretika, især ved brug af høje doser af jodholdige kontraststoffer. Rehydrering før administration af det jodholdige præparat er påkrævet.

Lægemidler, som kan øge kaliumniveauet eller udløse hyperkaliæmi (fx ACE-hæmmere, kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, saltsubstitutter, der indeholder kalium, ciclosporin eller andre lægemidler, fx heparin-natrium).

Hvis disse medikamenter gives sammen med HCTZ-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Erfaringer med andre lægemidler, som hæmmer renin-angiotensin-systemet viser, at samtidig brug af ovennævnte lægemidler kan føre til stigning i serumkalium. En sådan samtidig brug må derfor frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når telmisartan/HCTZ anvendes sammen med lægemidler, hvis virkning påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika), bør serumkalium og ekg monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående "torsades de pointes"/inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika), hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- Klasse 1a-antiarytmika, (fx quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Klasse 3-antiarytmika, (fx amiodaron, sotalol, doftilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (fx thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (fx bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisglykosider

Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalis-inducerede arytmier (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i plasmamedianværdien for digoxin- $C_{\max}$ (49 %) og $-C_{\min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Andre antihypertensive lægemidler

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensive lægemidler.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale præparater og insuliner)

Dosisjustering af antidiabetika kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin skal bruges med forsigtighed: Risikoen for laktacidose forårsaget af et muligt funktionelt nyresvigt i forbindelse med HCTZ.

Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af HCTZ svækkes ved tilstedeværelsen af anionbytende resiner.

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

NSAID (f.eks. acetylsalicylsyre (ASA) i doser beregnet til anti-inflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan hos nogle patienter nedsætte den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorblokkere.

Samtidig behandling med angiotensin II-receptorblokkere og stoffer der hæmmer cyklo-oxygenasen, kan medføre en yderligere svækkelse hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (f.eks. hos dehydrerede patienter eller hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion). Der kan opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling administreres med forsigtighed, især hos ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling samt regelmæssigt derefter.

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Pressor-aminer (fx noradrenalin)

Virkningen af pressor-aminer kan være forringet.

Ikke-depolariserende skeletmuskelrelaksantia (fx tubocurarin)

Virkningen af ikke-depolariserende skeletmuskelrelaksantia kan forstærkes af HCTZ.

Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyreigt (fx probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, idet HCTZ kan øge serumurinsyreniveauet. Øgning af probenecid- eller sulfinpyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumkalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der skal ordineres calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (fx behandling med D-vitamin), skal serumkalciumniveauet monitoreres og calciumdosis justeres herefter.

Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (fx atropin, biperiden)

Antikolinergika kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazid-typen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mave-tarmbevægelseshastigheden.

Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

Cytotoksiske lægemidler (fx cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan formindske cytotoksiske lægemidlers udskillelse gennem nyrerne og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Følgende præparater har farmakologiske egenskaber, der kan forventes at forstærke den hypotensive virkning af alle antihypertensive lægemidler herunder telmisartans: Baclofen, amifostin. Endvidere kan ortostatisk hypotension blive forværret af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I første trimester kan behandling med angiotensin II-receptorblokkere ikke anbefales (se pkt. 4.4.). I andet og tredje trimester af graviditeten er behandling med angiotensin II-receptorblokkere kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan/HCTZ til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med ACE-hæmmere i første trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en let forhøjet risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorblokkere, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling med en klarlagt sikkerhedsprofil ved brug til gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorblokkere anses for at være påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorblokkere straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i andet og tredje trimester med angiotensin II-receptorblokkere kan medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis angiotensin II-receptorblokkere har været anvendt fra andet trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorblokkere, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Der er begrænset erfaring med HCTZ under graviditet, specielt i første trimester. Dyreforsøg er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på HCTZ's farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale bivirkninger såsom ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller præeklamsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

Det frarådes at anvende telmisartan/HCTZ ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af telmisartan/HCTZ ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, der medfører voldsomme diureser, kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende telmisartan/HCTZ under amning. Hvis telmisartan/HCTZ anvendes under amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos mennesker med fastdosiskombinationen eller med de enkelte komponenter.

I non-kliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan og HCTZ.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

MicardisPlus kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved antihypertensiv behandling, som for eksempel med telmisartan/HCTZ, kan der lejlighedsvis forekomme svimmelhed, synkope eller vertigo.

Hvis patienter oplever disse bivirkninger, bør de undgå potentielle farlige aktiviteter såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligst rapporterede bivirkning er svimmelhed. Alvorligt angioødem kan forekomme i sjældne tilfælde ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Den totale forekomst og mønster af bivirkninger rapporteret ved brug af MicardisPlus 80 mg/25 mg var sammenlignelig med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Dosisrelaterede bivirkninger var ikke klarlagt og viste ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

Tabuleret liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) for telmisartan plus HCTZ end for placebo i alle de kliniske forsøg, opdelt efter systemorganklasse. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske studier, kan forekomme ved behandling med telmisartan/HCTZ.

Bivirkninger rapporteret tidligere med en af de enkelte komponenter kan være potentielle bivirkninger med MicardisPlus, også selvom de ikke blev observeret i kliniske studier med dette præparat.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Tabuleret liste over bivirkninger (MedDRA) fra placebokontrollerede studier og fra erfaringer efter markedsføring

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Hyppighed		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hydrochlorthiazid
Infektioner og parasitære sygdomme	Sepsis inklusive sepsis med letalt udfald		sjælden ²	
	Bronkit	sjælden		
	Faryngit	sjælden		
	Sinuit	sjælden		
	Infektion i øvre luftveje		ikke almindelig	
	Urinvejsinfektion		ikke almindelig	
	Cystitis		ikke almindelig	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)			ikke kendt ²
Blod og lymfesystem	Anæmi		ikke almindelig	
	Eosinofili		sjælden	
	Trombocytopeni		sjælden	sjælden
	Trombocytopenisk purpura			sjælden
	Aplastisk anæmi			ikke kendt
	Hæmolytisk anæmi			meget sjælden
	Knoglemarvssvigt			meget sjælden
	Leukopeni			meget sjælden
	Agranulocytose			meget sjælden
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		sjælden	
	Overfølsomhed		sjælden	meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	ikke almindelig		meget almindelig
	Hyperurikæmi	sjælden		almindelig
	Hyponatriæmi	sjælden	sjælden	almindelig
	Hyperkaliæmi		ikke almindelig	
	Hypoglykæmi (hos diabetespatienter)		sjælden	
	Hypomagnesiæmi			almindelig
	Hypercalcæmi			sjælden
	Hypochloræmisk alkalose			meget sjælden
	Nedsat appetit			almindelig
	Hyperlipidæmi			meget almindelig
	Hyperglykæmi			sjælden
	Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol			sjælden
Psykiske forstyrrelser	Angst	ikke almindelig	sjælden	
	Depression	sjælden	ikke almindelig	sjælden

	Søvnløshed	sjælden	ikke almindelig	
	Søvnforstyrrelser	sjælden		sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	almindelig		sjælden
	Synkope	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Paræstesi	ikke almindelig		sjælden
	Søvnighed		sjælden	
	Hovedpine			sjælden
Øjne	Synsnedsættelse	sjælden	sjælden	sjælden
	Sløret syn	sjælden		
	Akut snærvinklet glaukom			ikke kendt
	Choroidal effusion			ikke kendt
Øre og labyrinth				
	Vertigo	ikke almindelig	ikke almindelig	
Hjerte	Takykardi	ikke almindelig	sjælden	
	Arytmi	ikke almindelig		sjælden
	Bradykardi		ikke almindelig	
Vaskulære sygdomme	Hypotension	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Ortostatisk hypotension	ikke almindelig	ikke almindelig	almindelig
	Nekrotiserende vaskulit			meget sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Åndedrætsbesvær	sjælden		meget sjælden
	Pneumonit	sjælden		meget sjælden
	Lungeødem	sjælden		meget sjælden
	Hoste		ikke almindelig	
	Interstitiel lungesygdom		meget sjælden ^{1,2}	
	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			meget sjælden
Mave-tarm-kanalen				
	Diarré	ikke almindelig	ikke almindelig	almindelig
	Mundtørhed	ikke almindelig	sjælden	
	Flatulens	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Abdominalsmerter	sjælden	ikke almindelig	
	Obstipation	sjælden		sjælden
	Dyspepsi	sjælden	ikke almindelig	
	Opkastning	sjælden	ikke almindelig	almindelig
	Gastrit	sjælden		
	Gastrointestinalt ubehag		sjælden	sjælden

	Kvalme			almindelig
	Pankreatit			meget sjælden
Lever og galdeveje	Unormal leverfunktion/leversygdom	sjælden ²	sjælden ²	
	Gulsot			sjælden
	Kolestase			sjælden
Hud og subkutane væv	Angioødem (også med letalt udfald)	sjælden	sjælden	
	Erytem	sjælden	sjælden	
	Pruritus	sjælden	ikke almindelig	
	Udslæt	sjælden	ikke almindelig	almindelig
	Hyperhidrose	sjælden	ikke almindelig	
	Urticaria	sjælden	sjælden	almindelig
	Eksem		sjælden	
	Medikamentelt udslæt		sjælden	
	Toksisk hududslæt		sjælden	
	Lupus-lignende syndrom			meget sjælden
	Lysfølsomhedsreaktion			sjælden
	Toksisk epidermal nekrolyse			meget sjælden
	Erythema multiforme			ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Muskelspasmer (kramper i benene)	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt
	Myalgi	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Artralgi	sjælden	sjælden	
	Smerter i ekstremiteter (bensmerter)	sjælden	sjælden	
	Senesmerter (tendonitis-lignende symptomer)		sjælden	
	Systemisk lupus erythematosus	sjælden ¹		meget sjælden
Nyrer og urinveje	Nedsat nyrefunktion		ikke almindelig	ikke kendt
	Akut nyresvigt		ikke almindelig	ikke almindelig
	Glukosuri			sjælden
Det reproduktive system og mammae	Eretil dysfunction	ikke almindelig		almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmarter	ikke almindelig	ikke almindelig	
	Influenzalignende symptomer	sjælden	sjælden	
	Smerter	sjælden		
	Asteni (svaghed)		ikke almindelig	ikke kendt
	Pyreksi			ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet urinsyre i blodet	ikke almindelig	sjælden	

	Forhøjet kreatinin i blodet	sjælden	ikke almindelig	
	Forhøjet kreatininfosfokinase i blodet	sjælden	sjælden	
	Forhøjede leverenzymmer	sjælden	sjælden	
	Nedsat hæmoglobin		sjælden	

¹ Baseret på erfaringer efter markedsføring

² For yderligere oplysninger, se underpunkterne herunder

^a Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen. I placebo-kontrollerede studier var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Bivirkningerne anført ovenfor er samlet fra alle kliniske studier med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormal leverfunktion/leversygdom

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom fra post marketing-erfaring for telmisartan, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter er mere udsatte for at få sådanne bivirkninger.

Sepsis

I PROFESS-studiet blev set en øget forekomst af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se også pkt. 5.1).

Interstitiel lungesygdom

Efter markedsføring er der set tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter med en tidsmæssig association til behandling med telmisartan uden at der dog er fastslået en årsagssammenhæng.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Intestinalt angioødem

Der er indberettet tilfælde af intestinalt angioødem efter brug af angiotensin II-receptorblokkere (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset information for telmisartan i forbindelse med overdosering hos mennesker. Det er ikke fastlagt, i hvilket omfang HCTZ kan fjernes ved hæmodialyse.

Symptomer

De mest udtalte symptomer ved telmisartanoverdosering er hypotension og takykardi; bradykardi, svimmelhed, opkastning, forhøjet serumkreatinin og akut nyresvigt er også set. Overdosering med HCTZ er forbundet med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi pga. overdreven diurese. De mest almindelige forekommende tegn og symptomer på overdosering er kvalme og søvnighed. Hypokaliæmi kan ved samtidig brug af digitalisglykosider eller visse antiarytmika resultere i muskelkramper og/eller accentueret arytmi.

Behandling

Telmisartan kan ikke fjernes ved hæmofiltration og kan ikke dialyseres. Patienten bør monitoreres nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er forløbet siden indtagelse og af symptomernes sværhedsgrad. Provokeret opkastning og/eller maveudskylning er mulige behandlinger. Aktivt kul kan med fordel anvendes ved behandlingen af overdosis. Serumelektrolytter og kreatinin skal monitoreres hyppigt. Ved hypotension skal patienten lægges i rygleje, og der skal hurtigt gives salt- og væskesubstitution.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-receptorblokkere (ARB) og diuretika: ATC-kode: C09DA07

MicardisPlus er en kombination af en angiotensin II-receptorblokker, telmisartan og et thiaziddiuretikum hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, og reducerer blodtrykket i højere grad end de enkelte komponenter hver for sig. MicardisPlus administreret én gang dagligt giver en effektiv og jævn reduktion i blodtrykket i hele det terapeutiske dosisinterval.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er en oralt administreret effektiv specifik angiotensin II-receptorsubtype 1(AT₁)-blokker. Telmisartan displacerer angiotensin II med meget høj affinitet fra dets bindingssted på AT₁-receptorsubtypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ingen partiel agonistaktivitet ved AT₁-receptoren. Telmisartan bindes selektivt til AT₁-receptoren. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også virkningen af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-alдостерonniveauet sænkes med telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke human plasmarenin, og det blokerer ikke ionkanalerne. Telmisartan hæmmer ikke det angiotensinkonverterende enzym (kininase-II-enzymet), som også nedbryder bradykinin. Derfor forventes det ikke, at bradykininmedierede bivirkninger potentielt forstærkes.

En dosis på 80 mg telmisartan givet til raske frivillige hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-provokeret blodtryksforhøjelse. Denne hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og kan måles i op til 48 timer.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag thiaziddiuretikas antihypertensive virkning kendes ikke fuldstændigt. Thiaziderne påvirker den renale tubulære mekanisme, der styrer elektrolytreabsorption, med en direkte øgning af udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent lige store mængder. HCTZ's diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten og aldosteronsekretionen, med deraf følgende øget udskillelse af kalium og bikarbonat i urinen, samt sænket serumkalium. Sandsynligvis pga. blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet synes telmisartan at modvirke det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika. Med HCTZ starter diuresen i løbet af 2 timer, og den maksimale virkning ses efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Farmakodynamisk virkning

Behandling af essentiel hypertension

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive virkning gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis, som påvist ved ambulatoriske blodtryksmålinger. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal virkning og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var

konsekvent over 80 % efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske studier).

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med virkningen af andre klasser af antihypertensive lægemidler (påvist i kliniske studier, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

I et dobbeltblindt kontrolleret klinisk studie (n = 687 patienter evalueret for virkning) hos non-responder i forhold til 80 mg/12,5 mg kombinationen, blev der påvist en øget blodtryks-sænkende virkning ved behandling med 80 mg/25 mg kombinationen sammenlignet med fortsat behandling med 80 mg/12,5 mg kombinationen på 2,7/1,6 mm Hg (SBP/DBP) (forskel i justerede gennemsnitlige ændringer i forhold til baseline for begge parametre). I et opfølgningsstudie med 80 mg/25 mg kombination sås en yderligere reduktion af blodtrykket (resulterende i en samlet reduktion på 11,5/9,9 mm Hg (SBP/DBP)).

I en samlet analyse af to ens 8 ugers dobbeltblinde placebo-kontrollerede kliniske studier, hvor der blev sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid 160 mg/25 mg (n = 2.121 patienter evalueret for virkning) blev der påvist en signifikant større sænkning af blodtrykket på 2,2/1,2 mm Hg (SBP/DBP) (forskel i justerede gennemsnitlige ændringer i forhold til baseline, henholdsvis for begge parametre) til fordel for telmisartan/hydrochlorthiazid 80 mg/25 mg kombinationen.

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension. Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske studier, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kardiovaskulær forebyggelse

ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenligner virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære udfald hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med evidens for *end-organ*-påvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri).

Patienterne blev randomiseret til de tre følgende behandlingsgrupper: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnit i 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferioritet) = 0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPE-referencestudiet (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - blev telmisartan fundet ligeværdigt med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08; p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril vs. placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecificerede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan.

Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved administration af kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere incidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I studiet "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet apopleksi, blev der observeret en øget forekomst af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; forekomsten af letale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14-3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorblokker er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på *end-organ*påvirkning. Find mere information i afsnittet "Kardiovaskulær forebyggelse".

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre virkning på renal og/eller kardiovaskulære udfald og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorblokker hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for uønskede udfald. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist, at langtidsbehandling med HCTZ reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af en fastdosiskombination af telmisartan/hydrochlorthiazid på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er indtil videre ukendt.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 personer i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås et klart kumulativt dosis/respons-forhold, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 personer i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Der blev påvist et kumulativt dosis/respons-forhold med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med MicardisPlus i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig indgift af HCTZ og telmisartan hos raske personer synes ikke at have indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik

Absorption

Telmisartan: Ved oral administration opnås $C_{\max}$ for telmisartan i løbet af 0,5-1,5 time efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed for telmisartan for 40 mg og 160 mg var hhv. 42 % og 58 %. Når telmisartan indtages sammen med føde, sker der en let reduktion i biotilgængeligheden af telmisartin med en reduktion i arealet under plasmakonzentrations-tidskurven (AUC) på ca. 6 % med 40 mg tabletten og på ca. 19 % ved en dosis på 160 mg. 3 timer efter indgiften er plasmakonzentrationsne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller med føde. Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk virkning. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen indgift.

Hydrochlorthiazid: Ved oral administration af fastdosiskombinationen nås $C_{\max}$ for HCTZ i løbet af ca. 1,0-3,0 timer efter dosering. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af HCTZ var den absolutte biotilgængelighed ca. 60 %.

Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner ($> 99,5$ %), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre glycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for telmisartan er ca. 500 l, hvilket tyder på ekstra vævsbinding.

64 % af hydrochlorthiazidet er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis ^{14}C -mærket telmisartan repræsenterer glucuronid ca. 11 % af den målte radioaktivitet i plasma. CYP-isoenzymet er ikke involveret i metabolismen af telmisartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke hos mennesker.

Elimination

Telmisartan: Efter enten intravenøs eller oral administration af ^{14}C -mærket telmisartan blev størstedelen af den indgivne dosis (> 97 %) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige

mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er > 1.500 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid var > 20 timer. Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt uforandret i urinen. Ca. 60 % af den orale dosis udskilles i løbet af 48 timer. Den renale clearance er ca. 250-300 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid for hydrochlorthiazid er 10-15 timer.

Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen (C_{max} og AUC). Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen administration. Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Farmakokinetik hos specifikke populationer

Ældre

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos ældre og yngre patienter.

Køn

Telmisartans plasmakoncentration er generelt 2-3 gange højere hos kvinder end hos mænd. I kliniske studier fandtes der imidlertid ikke signifikant større blodtryksrespons eller forekomst af ortostatisk hypotension hos kvinder. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering. Der er en tendens mod højere plasmakoncentrationer af HCTZ hos kvinder end hos mænd. Dette anses ikke for at have klinisk relevans.

Nedsat nyrefunktion

Der blev observeret lavere plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens, der gennemgår dialyse. Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner hos nyreinsufficiente personer og kan ikke fjernes med dialyse. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af HCTZ. I et typisk studie med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for HCTZ øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført yderligere non-kliniske studier med fastdosis-kombinationspræparatet 80 mg/25 mg. I tidligere non-kliniske sikkerhedsforsøg med samtidig indgift af telmisartan og HCTZ i normotensive rotter og hunde i doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man ikke andre resultater end dem, der allerede var set ved indgift af de to stoffer hver for sig. De observerede toksikologiske fund synes ikke at have nogen relevans for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Toksikologiske fund, som også er kendt fra non-kliniske forsøg med angiotensinkonverterende enzym-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere, var: Fald i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet blod-urinstof-nitrogen (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved oral salttilførsel og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrene. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

Der blev ikke observeret nogen virkning af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Der var ingen klare tegn på teratogenicitet, men ved toksiske doser sås en påvirkning af den postnatale udvikling af afkommet såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Telmisartan viste ingen tegn på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus. Forsøg med HCTZ har vist tvetydige tegn på en genotoksisk eller karcinogen virkning i nogle eksperimentelle modeller.

Med hensyn til en potentiel føtotoksisk virkning af telmisartan/hydrochlorthiazid-kombinationen henvises til pkt. 4.6.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Gul jernoxid (E172)
Natriumhydroxid
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). En blister indeholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelse:

- Blister med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller
- Perforeret enkeltdosis-blistre med 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

MicardisPlus skal opbevares i den forseglede blister på grund af tabletternes hygroskopiske egenskaber. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før administration.

Det er lejlighedsvis set, at det ydre lag af blisterpakningen løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Hvis dette observeres har det ingen betydning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/213/017-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2002
Dato for seneste fornyelse: 23. april 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes hvert tredje år.

En opdateret RMP skal desuden fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister med 7 tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Enkeltdosis-blister 7 eller 10 styk og andre blisters bortset fra 7 styk blisters****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 40 mg /12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister med 7 tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Enkeltdosis-blister 7 eller 10 styk og andre blisters bortset fra 7 styk blisters****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister med 7 tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Enkeltdosis-blister 7 eller 10 styk og andre blisters bortset fra 7 styk blisters****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret MicardisPlus til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage MicardisPlus
3. Sådan skal du tage MicardisPlus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

MicardisPlus er en kombination af to aktive stoffer – telmisartan og hydrochlorthiazid – i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at hjælpe med at kontrollere forhøjet blodtryk.

- Telmisartan tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes angiotensin II-receptorblokkere. Angiotensin II er et stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er en såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer, som kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt, at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

MicardisPlus bruges til at behandle forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er kontrolleret tilstrækkeligt med telmisartan alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage MicardisPlus

Tag ikke MicardisPlus

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i MicardisPlus (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller et andet sulfonamidholdigt lægemiddel.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. (Du skal desuden helst undgå at bruge MicardisPlus tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet)

- hvis du har alvorlige leverproblemer, såsom kolestase eller galdevejsobstruktion (problem med udskillelse af galde fra leveren eller fra galdeblæren) eller en anden alvorlig leversygdom
- hvis du har alvorlig nyresygdom eller anuri (under 100 ml urin per dag)
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet om det, inden du tager MicardisPlus.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager MicardisPlus, hvis du har eller har haft en af de lidelser eller sygdomme, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diarré, opkastning eller hæmofiltration.
- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Sukkersyge.
- Urinsyregigt (podagra).
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen.
- Det aktive indholdsstof hydrochlorthiazid kan være årsag til en usædvanlig reaktion, hvilket kan resultere i synsnedsettelse og øjensmerter. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller forhøjet tryk i øjet og kan udvikles indenfor få timer til uger, efter du begynder at tage MicardisPlus. Hvis det ikke behandles, kan det føre til permanent nedsat syn.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager MicardisPlus.

Kontakt lægen, før du tager MicardisPlus:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyrerproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også information under overskriften "Tag ikke MicardisPlus"
- hvis du tager digoxin.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget MicardisPlus, skal du straks søge lægehjælp.

Kontakt lægen, hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget MicardisPlus. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage MicardisPlus selv.

Fortæl din læge, hvis du tror, du er (eller snart bliver) gravid. MicardisPlus bør ikke anvendes tidligt i graviditeten. Hvis MicardisPlus tages mere end 3 måneder henne i graviditeten, kan det forårsage alvorlige fosterskader, hvis det anvendes i denne periode (se afsnittet om Graviditet).

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl det også til din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager MicardisPlus.

MicardisPlus kan have en mindre blodtrykssænkende virkning hos sorte patienter.

Børn og unge

MicardisPlus bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med MicardisPlus

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af disse andre lægemidler, eller tage andre forholdsregler. Muligvis vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis noget af følgende tages samtidigt med MicardisPlus:

- Medicin, som indeholder lithium til behandling af visse typer af depression.
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Jodholdige kontraststoffer, der anvendes i forbindelse med en billeddiagnostisk undersøgelse.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom kaliumbesparende vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtrykssænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinnatrium (blodfortyndende medicin).
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloracin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblærespasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Anden blodtrykssænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af kræft, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren – se også information under overskriften ”Tag ikke MicardisPlus” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

- Digoxin.

MicardisPlus kan øge den blodtrykssænkende virkning af andre lægemidler, både af anden blodtrykssænkende medicin og af medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen, amifostin). Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin, og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin mens du tager MicardisPlus.

Virksomheden af MicardisPlus kan blive mindre ved samtidig brug af non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

Brug af MicardisPlus sammen med mad og alkohol

Du kan tage MicardisPlus med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl lægen, hvis du tror, du er gravid eller snart bliver gravid. Normalt vil din læge anbefale dig at stoppe med at tage MicardisPlus, før du bliver gravid eller så snart du ved, du er gravid. Din læge vil anbefale en anden type medicin i stedet for MicardisPlus. Det frarådes at anvende MicardisPlus under graviditeten, og det må ikke tages senere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlige fosterskader, hvis det bruges efter graviditetens første trimester.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller vil starte på at amme. MicardisPlus anbefales ikke til ammende mødre. Din læge vil vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Man kan føle sig svimmel, svag eller som om alt omkring en snurrer rundt, når man tager MicardisPlus. Hvis du oplever nogle af disse virkninger, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

MicardisPlus indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

MicardisPlus indeholder mælkesukker (lactose)

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

MicardisPlus indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 169 mg sorbitol pr. tablet.

3. Sådan skal du tage MicardisPlus

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet daglig. Det er bedst at indtage tabletten på samme tid hver dag. MicardisPlus kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes hel sammen med vand eller en anden væske uden alkohol. Det er vigtigt, at du tager MicardisPlus hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg telmisartan én gang om dagen.

Hvis du har taget for meget MicardisPlus

Hvis du utilsigtet har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage MicardisPlus

Vær ikke bekymret, hvis du har glemt at tage én dosis. Tag den straks du kommer i tanke om det og fortsæt derefter som normalt. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte, individuelle doser.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kaldet ”blodforgiftning”) er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem inklusive dødelig udgang), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller meget sjældne (toksisk epidermal nekrolyse, kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere), men er meget alvorlige. Indtagelse af medicinen skal stoppe og lægen skal kontaktes straks. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for MicardisPlus.

Bivirkninger ved MicardisPlus:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hurtig puls (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diarré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektil dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Betændelse i luftvejene til lungerne (bronkitis), ondt i halsen, bihulebetændelse, forhøjet urinsyreindhold, nedsat natriumindhold, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), søvnforstyrrelser, forringet syn, sløret syn, vejrtrækningsbesvær, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatarr (gastrit), unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden (erytem), allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (artralgi) og smerter i ben, muskelkramper, provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber), influenzalignende symptomer, smerter, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzzymer samt kreatininfosfokinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to komponenter, er også mulige bivirkninger for MicardisPlus, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

Telmisartan

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, infektion af urinblæren, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde visse hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), lavt blodsukker (hos diabetespatienter), søvnighed, maveproblemer, eksem (en hudsygdom), lægemiddelfremkaldt udslæt, toksisk hududslæt, senesmerter (tendonitis-lignende symptomer), nedsat hæmoglobin (et blodprotein).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)**

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Intestinalt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré er indberettet efter brug af lignende præparater.

*Hændelsen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

**Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er følgende yderligere bivirkninger blevet indberettet:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Forhøjet fedtindhold i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet, nedsat appetit.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Akut nyresvigt.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Lavt antal blodplader (trombocytopeni), som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, højt blodsukkerniveau, hovedpine, mavebesvær, gullig hud eller øjne (gulsot), for mange galdestoffer i blodet (kolestase), lysoverfølsomhedsreaktion, ukontrollerede blodsukkerniveauer hos patienter med diabetes mellitus, sukker i urinen (glukosuri).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Unormal nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi), manglende knoglemarvsfunktion, reduktion af hvide blodlegemer (leukopeni, agranulocytose), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed), forhøjet pH-værdi på grund af lavt chloridindhold i blodet (forstyrrelse i syre-base-balancen, hypochloræmisk alkalose), akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring), betændelse i bugspytkirtlen, lupus-lignende symptomer (en tilstand som

ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), mangel på blodlegemer (aplastisk anæmi), synsnedsættelse og øjensmerter (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nedsat nyrefunktion.

Lavt natriumniveau ledsaget af symptomer relateret til hjernen eller nerverne (utilpashed, progressiv desorientering, manglende interesse eller energi) kan forekomme i isolerede tilfælde.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Tag først din MicardisPlus-tablet ud af den forseglede blister lige før indtagelse.

Blisterpakningen består af flere lag, hvor det kan ske, at det ydre lag af blisterarket løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Du behøver ikke at gøre noget, hvis det sker.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MicardisPlus indeholder:

- Aktive stoffer: Telmisartan og hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, rød jernoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstivelseglycolat (type A), sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelse

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletten er rød og hvid, aflang og er i 2 lag hvorpå firmaets logo og koden "H4" er præget.

MicardisPlus er pakket i blisterpakninger med 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter eller enkeltdosis blisterpakninger indeholdende 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

og

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Tyskland

og

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian Branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om MicardisPlus på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret MicardisPlus til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage MicardisPlus
3. Sådan skal du tage MicardisPlus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

MicardisPlus er en kombination af to aktive stoffer – telmisartan og hydrochlorthiazid – i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at hjælpe med at kontrollere forhøjet blodtryk.

- Telmisartan tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes angiotensin II-receptorblokkere. Angiotensin II er et stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er en såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer, som kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt, at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

MicardisPlus bruges til at behandle forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er kontrolleret tilstrækkeligt med telmisartan alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage MicardisPlus

Tag ikke MicardisPlus

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i MicardisPlus (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller et andet sulfonamidholdigt lægemiddel.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. (Du skal desuden helst undgå at bruge MicardisPlus tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet)

- hvis du har alvorlige leverproblemer, såsom kolestase eller galdevejsobstruktion (problem med udskillelse af galde fra leveren eller fra galdeblæren) eller en anden alvorlig leversygdom
- hvis du har alvorlig nyresygdom eller anuri (under 100 ml urin per dag)
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet om det, inden du tager MicardisPlus.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager MicardisPlus, hvis du har eller har haft en af de lidelser eller sygdomme, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diarré, opkastning eller hæmofiltration.
- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Sukkersyge.
- Urinsyregigt (podagra).
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen.
- Det aktive indholdsstof hydrochlorthiazid kan være årsag til en usædvanlig reaktion, hvilket kan resultere i synsnedsettelse og øjensmerter. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller forhøjet tryk i øjet og kan udvikles indenfor få timer til uger, efter du begynder at tage MicardisPlus. Hvis det ikke behandles, kan det føre til permanent nedsat syn.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager MicardisPlus.

Kontakt lægen, før du tager MicardisPlus:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyrerproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også information under overskriften "Tag ikke MicardisPlus"
- hvis du tager digoxin.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget MicardisPlus, skal du straks søge lægehjælp.

Kontakt lægen, hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget MicardisPlus. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage MicardisPlus selv.

Fortæl din læge, hvis du tror, du er (eller snart bliver) gravid. MicardisPlus bør ikke anvendes tidligt i graviditeten. Hvis MicardisPlus tages mere end 3 måneder henne i graviditeten, kan det forårsage alvorlige fosterskader, hvis det anvendes i denne periode (se afsnittet om Graviditet).

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl det også til din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager MicardisPlus.

MicardisPlus kan have en mindre blodtryks-sænkende virkning hos sorte patienter.

Børn og unge

MicardisPlus bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med MicardisPlus

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af disse andre lægemidler, eller tage andre forholdsregler. Muligvis vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis noget af følgende tages samtidigt med MicardisPlus:

- Medicin, som indeholder lithium til behandling af visse typer af depression.
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Jodholdige kontraststoffer, der anvendes i forbindelse med en billeddiagnostisk undersøgelse.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom kaliumbesparende vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtryks-sænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinnatrium (blodfortyndende medicin).
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloracin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblærespasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Anden blodtryks-sænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af kræft, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren – se også information under overskriften ”Tag ikke MicardisPlus” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

- Digoxin.

MicardisPlus kan øge den blodtrykssænkende virkning af andre lægemidler, både af anden blodtrykssænkende medicin og af medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen, amifostin). Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin, og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin mens du tager MicardisPlus.

Virksomheden af MicardisPlus kan blive mindre ved samtidig brug af non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

Brug af MicardisPlus sammen med mad og alkohol

Du kan tage MicardisPlus med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl lægen, hvis du tror, du er gravid eller snart bliver gravid. Normalt vil din læge anbefale dig at stoppe med at tage MicardisPlus, før du bliver gravid eller så snart du ved, du er gravid. Din læge vil anbefale en anden type medicin i stedet for MicardisPlus. Det frarådes at anvende MicardisPlus under graviditeten, og det må ikke tages senere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlige fosterskader, hvis det bruges efter graviditetens første trimester.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller vil starte på at amme. MicardisPlus anbefales ikke til ammende mødre. Din læge vil vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Man kan føle sig svimmel, svag eller som om alt omkring en snurrer rundt, når man tager MicardisPlus. Hvis du oplever nogle af disse virkninger, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

MicardisPlus indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

MicardisPlus indeholder mælkesukker (lactose)

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

MicardisPlus indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 338 mg sorbitol pr. tablet. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du tager eller får dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage MicardisPlus

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet daglig. Det er bedst at indtage tabletten på samme tid hver dag. MicardisPlus kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes hel sammen med vand eller

en anden væske uden alkohol. Det er vigtigt, at du tager MicardisPlus hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg telmisartan én gang om dagen.

Hvis du har taget for meget MicardisPlus

Hvis du utilsigtet har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage MicardisPlus

Vær ikke bekymret, hvis du har glemt at tage én dosis. Tag den straks du kommer i tanke om det og fortsæt derefter som normalt. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte, individuelle doser.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kaldet ”blodforgiftning”) er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem inklusive dødelig udgang), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller meget sjældne (toksisk epidermal nekrolyse, kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere), men er meget alvorlige. Indtagelse af medicinen skal stoppe og lægen skal kontaktes straks. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for MicardisPlus.

Bivirkninger ved MicardisPlus:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hurtig puls (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diarré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektile dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Betændelse i luftvejene til lungerne (bronkitis), ondt i halsen, bihulebetændelse, forhøjet urinsyreindhold, nedsat natriumindhold, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), søvnforstyrrelser, forringet syn, sløret syn, vejrtrækningsbesvær, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatarr (gastrit), unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden (erytem), allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (artralgi)

og smerter i ben, muskelkramper, provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber), influenzalignende symptomer, smerter, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzymers samt kreatininfosfokinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to komponenter, er også mulige bivirkninger for MicardisPlus, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

Telmisartan

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, infektion af urinblæren, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde visse hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), lavt blodsukker (hos diabetespatienter), søvnighed, maveproblemer, eksem (en hudsygdom), lægemiddelfremkaldt udslæt, toksisk hududslæt, senesmerter (tendonitis-lignende symptomer), nedsat hæmoglobin (et blodprotein).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)**

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Intestinalt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré er indberettet efter brug af lignende præparater.

*Hændelsen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

**Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er følgende yderligere bivirkninger blevet indberettet:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Forhøjet fedtindhold i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet, nedsat appetit.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Akut nyresvigt.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Lavt antal blodplader (trombocytopeni), som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, højt blodsukkerniveau, hovedpine, mavebesvær, gullig hud eller øjne (gulsot), for mange galdestoffer i blodet (kolestase), lysoverfølsomhedsreaktion, ukontrollerede blodsukkerniveauer hos patienter med diabetes mellitus, sukker i urinen (glukosuri).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Unormal nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi), manglende knoglemarvsfunktion, reduktion af hvide blodlegemer (leukopeni, agranulocytose), alvorlig allergisk reaktion (f.eks.

overfølsomhed), forhøjet pH-værdi på grund af lavt chloridindhold i blodet (forstyrrelse i syre-base-balancen, hypochloræmisk alkalose), akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring), betændelse i bugspytkirtlen, lupus-lignende symptomer (en tilstand som ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), mangel på blodlegemer (aplastisk anæmi), synsnedsættelse og øjensmerter (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nedsat nyrefunktion.

Lavt natriumniveau ledsaget af symptomer relateret til hjernen eller nerverne (utilpashed, progressiv desorientering, manglende interesse eller energi) kan forekomme i isolerede tilfælde.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Tag først din MicardisPlus-tablet ud af den forseglede blister lige før indtagelse.

Blisterpakningen består af flere lag, hvor det kan ske, at det ydre lag af blisterarket løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Du behøver ikke at gøre noget, hvis det sker.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MicardisPlus indeholder:

- Aktive stoffer: Telmisartan og hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, rød jernoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstivelseglycolat (type A), sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelse

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletten er rød og hvid, aflang og er i 2 lag hvorpå firmaets logo og koden "H8" er præget.

MicardisPlus er pakket i blisterpakninger med 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter eller enkeltdosis blisterpakninger indeholdende 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

og

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Tyskland

og

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian Branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om MicardisPlus på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter telmisartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret MicardisPlus til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage MicardisPlus
3. Sådan skal du tage MicardisPlus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

MicardisPlus er en kombination af to aktive stoffer – telmisartan og hydrochlorthiazid – i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at hjælpe med at kontrollere forhøjet blodtryk.

- Telmisartan tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes angiotensin II-receptorblokkere. Angiotensin II er et stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er en såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer, som kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt, at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

MicardisPlus bruges til at behandle forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er kontrolleret tilstrækkeligt med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg eller til patienter, som tidligere er stabiliseret på telmisartan og hydrochlorthiazid givet hver for sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage MicardisPlus

Tag ikke MicardisPlus

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i MicardisPlus (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller et andet sulfonamidholdigt lægemiddel.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. (Du skal desuden helst undgå at bruge MicardisPlus tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet)

- hvis du har alvorlige leverproblemer, såsom kolestase eller galdevejsobstruktion (problem med udskillelse af galde fra leveren eller fra galdeblæren) eller en anden alvorlig leversygdom
- hvis du har alvorlig nyresygdom eller anuri (under 100 ml urin per dag)
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet om det, inden du tager MicardisPlus.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager MicardisPlus, hvis du har eller har haft en af de lidelser eller sygdomme, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diarré, opkastning eller hæmofiltration.
- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Sukkersyge.
- Urinsyregigt (podagra).
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen.
- Det aktive indholdsstof hydrochlorthiazid kan være årsag til en usædvanlig reaktion, hvilket kan resultere i synsnedsettelse og øjensmerter. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller forhøjet tryk i øjet og kan udvikles indenfor få timer til uger, efter du begynder at tage MicardisPlus. Hvis det ikke behandles, kan det føre til permanent nedsat syn.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager MicardisPlus.

Kontakt lægen, før du tager MicardisPlus:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyrerproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også information under overskriften "Tag ikke MicardisPlus"
- hvis du tager digoxin.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget MicardisPlus, skal du straks søge lægehjælp.

Kontakt lægen, hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget MicardisPlus. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage MicardisPlus selv.

Fortæl din læge, hvis du tror, du er (eller snart bliver) gravid. MicardisPlus bør ikke anvendes tidligt i graviditeten. Hvis MicardisPlus tages mere end 3 måneder henne i graviditeten, kan det forårsage alvorlige fosterskader, hvis det anvendes i denne periode (se afsnittet om Graviditet).

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl det også til din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager MicardisPlus.

MicardisPlus kan have en mindre blodtryks-sænkende virkning hos sorte patienter.

Børn og unge

MicardisPlus bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med MicardisPlus

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af disse andre lægemidler, eller tage andre forholdsregler. Muligvis vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis noget af følgende tages samtidigt med MicardisPlus:

- Medicin, som indeholder lithium til behandling af visse typer af depression.
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Jodholdige kontraststoffer, der anvendes i forbindelse med en billeddiagnostisk undersøgelse.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom kaliumbesparende vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtryks-sænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinnatrium (blodfortyndende medicin).
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloracin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblærespasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Anden blodtryks-sænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af kræft, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren – se også information under overskriften ”Tag ikke MicardisPlus” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

- Digoxin.

MicardisPlus kan øge den blodtrykssænkende virkning af andre lægemidler, både af anden blodtrykssænkende medicin og af medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen, amifostin). Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin, og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin mens du tager MicardisPlus.

Virksomheden af MicardisPlus kan blive mindre ved samtidig brug af non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

Brug af MicardisPlus sammen med mad og alkohol

Du kan tage MicardisPlus med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl lægen, hvis du tror, du er gravid eller snart bliver gravid. Normalt vil din læge anbefale dig at stoppe med at tage MicardisPlus, før du bliver gravid eller så snart du ved, du er gravid. Din læge vil anbefale en anden type medicin i stedet for MicardisPlus. Det frarådes at anvende MicardisPlus under graviditeten, og det må ikke tages senere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlige fosterskader, hvis det bruges efter graviditetens første trimester.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller vil starte på at amme. MicardisPlus anbefales ikke til ammende mødre. Din læge vil vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Man kan føle sig svimmel, svag eller som om alt omkring en snurrer rundt, når man tager MicardisPlus. Hvis du oplever nogle af disse virkninger, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

MicardisPlus indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

MicardisPlus indeholder mælkesukker (lactose)

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

MicardisPlus indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 338 mg sorbitol pr. tablet. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du tager eller får dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage MicardisPlus

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet daglig. Det er bedst at indtage tabletten på samme tid hver dag. MicardisPlus kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes hel sammen med vand eller

en anden væske uden alkohol. Det er vigtigt, at du tager MicardisPlus hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg telmisartan én gang om dagen.

Hvis du har taget for meget MicardisPlus

Hvis du utilsigtet har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage MicardisPlus

Vær ikke bekymret, hvis du har glemt at tage én dosis. Tag den straks du kommer i tanke om det og fortsæt derefter som normalt. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte, individuelle doser.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kaldet ”blodforgiftning”) er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem inklusive dødelig udgang), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller meget sjældne (toksisk epidermal nekrolyse, kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere), men er meget alvorlige. Indtagelse af medicinen skal stoppe og lægen skal kontaktes straks. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for MicardisPlus.

Bivirkninger ved MicardisPlus:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hurtig puls (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diarré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektile dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Betændelse i luftvejene til lungerne (bronkitis), ondt i halsen, bihulebetændelse, forhøjet urinsyreindhold, nedsat natriumindhold, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), søvnforstyrrelser, forringet syn, sløret syn, vejrtrækningsbesvær, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatarr (gastrit), unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden (erytem), allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (artralgi)

og smerter i ben, muskelkramper, provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber), influenzalignende symptomer, smerter, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzymers samt kreatininfosfokinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to komponenter, er også mulige bivirkninger for MicardisPlus, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

Telmisartan

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, infektion af urinblæren, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde visse hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), lavt blodsukker (hos diabetespatienter), søvnighed, maveproblemer, eksem (en hudsygdom), lægemiddelfremkaldt udslæt, toksisk hududslæt, senesmerter (tendonitis-lignende symptomer), nedsat hæmoglobin (et blodprotein).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)**

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Intestinalt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré er indberettet efter brug af lignende præparater.

*Hændelsen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

**Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er følgende yderligere bivirkninger blevet indberettet:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Forhøjet fedtindhold i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet, nedsat appetit.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Akut nyresvigt.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Lavt antal blodplader (trombocytopeni), som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, højt blodsukkerniveau, hovedpine, mavebesvær, gullig hud eller øjne (gulsot), for mange galdestoffer i blodet (kolestase), lysoverfølsomhedsreaktion, ukontrollerede blodsukkerniveauer hos patienter med diabetes mellitus, sukker i urinen (glukosuri).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Unormal nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi), manglende knoglemarvsfunktion, reduktion af hvide blodlegemer (leukopeni, agranulocytose), alvorlig allergisk reaktion (f.eks.

overfølsomhed), forhøjet pH-værdi på grund af lavt chloridindhold i blodet (forstyrrelse i syre-base-balancen, hypochloræmisk alkalose), akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring), betændelse i bugspytkirtlen, lupus-lignende symptomer (en tilstand som ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), mangel på blodlegemer (aplastisk anæmi), synsnedsættelse og øjensmerter (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nedsat nyrefunktion.

Lavt natriumniveau ledsaget af symptomer relateret til hjernen eller nerverne (utilpashed, progressiv desorientering, manglende interesse eller energi) kan forekomme i isolerede tilfælde.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Tag først din MicardisPlus-tablet ud af den forseglede blister lige før indtagelse.

Blisterpakningen består af flere lag, hvor det kan ske, at det ydre lag af blisterarket løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Du behøver ikke at gøre noget, hvis det sker.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MicardisPlus indeholder:

- Aktive stoffer: Telmisartan og hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K25, gul jernoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstivelseglycolat (type A), sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelse

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletten er gul og hvid, aflang og er i 2 lag hvorpå firmaets logo og koden "H9" er præget.

MicardisPlus er pakket i blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller enkeltdosis blisterpakninger indeholdende 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

og

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
59320 Ennigerloh
Tyskland

og

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian Branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om MicardisPlus på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.