

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 112 mg laktosemonohydrat tilsvarende 107 mg vannfri laktose.
Hver tablett inneholder 169 mg sorbitol (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 112 mg laktosemonohydrat tilsvarende 107 mg vannfri laktose.
Hver tablett inneholder 338 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Rød og hvit, avlang, 5,2 mm tosjiaktstalett preget med firmalogo og kode «H4».

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Rød og hvit, avlang, 6,2 mm tosjiaktstalett preget med firmalogo og kode «H8».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon.

MicardisPlus (kombinasjon av 40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ) og 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) er indisert til voksne som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den faste dosekombinasjonen skal tas av pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene. Individuell dosetitrering med hvert av de to virkestoffene anbefales før bytte til den faste kombinasjonen. Når det er klinisk relevant, kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med Micardis 80 mg

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er lite erfaring hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, men det er ingen indikasjoner på negative effekter på nyrefunksjonen. Dosejustering anses derfor ikke som nødvendig. Periodisk kontroll av nyrefunksjonen anbefales (se pkt. 4.4). På grunn av hydroklorazidkomponenten er den faste dosekombinasjonen kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Telmisartan elimineres ikke fra blodet gjennom hemofiltrasjon og kan ikke dialyseres.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon skal MicardisPlus administreres med forsiktighet. For telmisartan bør dosen ikke overskride 40 mg én gang daglig. Den faste dosekombinasjonen er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av MicardisPlus har ikke blitt fastslått hos pasienter under 18 år. Bruk av MicardisPlus anbefales ikke hos barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

MicardisPlus-tablettene er til oralt bruk én gang daglig og skal svelges hele med drikke. MicardisPlus kan tas med eller uten mat.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

MicardisPlus skal oppbevares i forseglet blister pga tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor sulfonamidderivater (siden HCTZ er et sulfonamidderivat)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kolestase og galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi

Samtidig bruk av telmisartan/HCTZ og legemidler som inneholder aliskiren, er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorblokkere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorblokkere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorblokkere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan hovedsakelig elimineres via gallen. Disse pasientene kan forventes å ha redusert hepatisk clearance for telmisartan.

I tillegg skal telmisartan/HCTZ brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det finnes ingen klinisk erfaring med telmisartan/HCTZ hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/HCTZ hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Da erfaringen med telmisartan/HCTZ er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig kontroll av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivåene i serum. Azotemi assosiert til tiaziddiuretika kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Telmisartan fjernes ikke fra blod ved hemofiltrasjon og kan ikke dialyseres.

Pasienter med hyponatremi og/eller hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med væske- og/eller natriummangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander, spesielt hyponatremi og/eller hypovolemi, må korrigeres før behandling med MicardisPlus startes. Isolerte tilfeller av hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) har blitt observert med bruk av HCTZ.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan/HCTZ anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør særlig forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen, mens hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetikum og telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor monitorering av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan manifestere seg under tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er sett ved tiazidbehandling. Ved dosen 12,5 mg, som i dette legemidlet, er imidlertid ingen eller ubetydelige effekter rapportert.

Hyperurikemi kan forekomme eller urinsyregikt utløses hos enkelte pasienter ved tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas hos pasienter som får behandling med diuretika.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan forårsake væske- og elektrolyttforstyrrelser (inklusive hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsymptomer på væske- og elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, asteni, letargi, døsighet, uro, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale symptomer som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

- Hypokalemi

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan redusere den diuretikainduerte hypokalemien. Risikoen for hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med sterk diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt inntak av elektrolytter og pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkalemi

Omvendt kan hyperkalemi forekomme pga. telmisartans antagonistiske virkning på angiotensin II-reseptorene (AT₁). Selv om klinisk signifikant hyperkalemi ikke er dokumentert for telmisartan/HCTZ, er nyreinsuffisiens og/eller hjertesvikt samt diabetes mellitus risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter bør bare brukes med forsiktighet sammen med telmisartan/HCTZ (se pkt. 4.5).

- Hypokloremisk alkalose

Kloridunderskudd er som regel lite og krever vanligvis ingen behandling.

- Hyperkalsemi

Tiazider kan redusere urinutskillelsen av kalsium og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsium når det ikke foreligger kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være symptom på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester for parathyreoideafunksjonen.

- Hypomagnesemi

Tiazider kan øke urinutskillelsen av magnesium, noe som kan føre til hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Etniske forskjeller

Som alle andre angiotensin II-reseptorblokkere synes telmisartan å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte enn hos ikke-svarte personer, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertenikere.

Iskemisk hjertesykdom

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Generelt

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor HCTZ kan forekomme hos pasienter med eller uten anamnese for allergi eller bronkialastma, men er mer sannsynlig hos pasienter med slik bakgrunn. Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert ved bruk av tiazider, inkludert HCTZ.

Fotosensitivitetsreaksjoner har vært rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en fotosensitivitetsreaksjon under behandling, anbefales det å stoppe behandlingen. Hvis readministrering anses som nødvendig, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstig UVA-lys.

Koroidal effusjon, akutt myopi og trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid er et sulfonamid som kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon resulterende i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og trangvinkelglaukom. Symptomer som omfatter akutt nedsatt synsskarphet eller øyesmerter, oppstår typisk innen timer til uker etter oppstart av MicardisPlus. Ubehandlet trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Primær behandling er å seponere hydroklortiazid så fort som mulig. Rask medisinsk eller kirurgisk behandling må overveies hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Sulfonamid eller penicillinallergi kan være risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av HCTZ (se pkt. 4.8). Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ, bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør MicardisPlus seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorblokkere (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantblokkere. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør telmisartan avsluttes og adekvat overvåking initieres inntil symptomene er helt borte.

Laktose

Hver tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter inneholder 169 mg sorbitol i hver tablett.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Natrium

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Sjeldne tilfeller er også rapportert for angiotensin II-reseptorblokkere (inkl. telmisartan/HCTZ). Samtidig bruk av litium og telmisartan/HCTZ anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen viser seg absolutt nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium ved samtidig bruk.

Legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salisylsyre og derivater) Kontroll av kaliumnivåene i plasma anbefales hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan. Disse legemidlene kan forsterke effekten av HCTZ på serumkalium (se pkt. 4.4).

Jodholdige kontrastmidler

I tilfeller av dehydrering som følge av diuretika er det en økt risiko for akutt funksjonell nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodholdige kontrastmidler. Rehydrering er nødvendig før administrasjon av jodholdige midler.

Legemidler som kan øke kaliumnivåene eller indusere hyperkalemi (f.eks. ACE-hemmere, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige saltsubstitutter, ciklosporin eller andre legemidler som heparinnatrium)

Hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan, anbefales kontroll av kaliumnivåene i plasma. Basert på erfaring med andre legemidler som nedsetter renin-angiotensin-systemet, kan samtidig bruk av ovennevnte legemidler føre til økt serumkalium og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser

Regelmessig overvåkning av serumkalium og EKG anbefales når telmisartan/HCTZ administreres samtidig med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika). Det samme gjelder for følgende «torsades de pointes»-induserende legemidler (inklusive visse antiarytmika), da hypokalemi er en predisponerende faktor for «torsades de pointes»-arytmier.

- klasse Ia-antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre: (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte arytmier (se pkt. 4.4).

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin ble det observert en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %). For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren, er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale preparater og insulin)

Dosejustering av antidiabetisk behandling kan være påkrevet (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin bør brukes med forsiktighet: risiko for melkesyreacidose induisert av en mulig funksjonell nyresvikt knyttet til HCTZ.

Kolestyramin og kolestipolresiner

Absorpsjonen av HCTZ nedsettes av anioniske ionebytteresiner.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorblokkere.

Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorblokkere og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

I en studie førte samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Blodtrykksøkende aminer (f.eks. noradrenalin)

Effekten av disse aminene kan reduseres.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan potenseres av HCTZ.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig da HCTZ kan øke urinsyrenivået i serum. Økt dose av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig bruk av tiazider kan øke forekomsten av hypersensitivetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdosen eventuelt justeres.

Betablokkere og diazoxid

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoxid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperidin) kan øke den biologiske tilgjengeligheten av tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger av amantadin.

Cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekt.

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorblokkere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med angiotensin II-reseptorblokkere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av telmisartan/HCTZ hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorblokkere, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorblokkere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorblokkere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorblokkere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorblokkere i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorblokkere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av HCTZ under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på HCTZs farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjon og medføre føtale og neonatale effekter som ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør derfor ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan/HCTZ ved amming, er telmisartan/HCTZ ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker diurese, kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av telmisartan/HCTZ under amming anbefales ikke. Hvis telmisartan/HCTZ brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført noen studier om fertilitet hos mennesker med den faste dosekombinasjonen eller med de individuelle bestanddelene.

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av telmisartan og HCTZ på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MicardisPlus kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, synkope eller vertigo kan noen ganger forekomme når man tar antihypertensiva som telmisartan/HCTZ.

Hvis pasienter opplever disse bivirkningene, bør de unngå risikofylte oppgaver som å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den vanligste rapporterte bivirkningen er svimmelhet. Alvorlig angioødem kan forekomme i sjeldne tilfeller ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Den totale forekomsten av bivirkninger rapportert for telmisartan/HCTZ var sammenlignbar med den rapportert for telmisartan alene i randomiserte kontrollerte studier med 1 471 pasienter randomisert til behandling med telmisartan pluss HCTZ (835) eller telmisartan alene (636). Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dose og bivirkning, og det ble ikke vist noen korrelasjon til pasientenes kjønn, alder eller etnisitet.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier og som forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) med telmisartan pluss HCTZ enn med placebo, er vist under i henhold til organklasser. Bivirkninger som er kjent for hvert av virkestoffene gitt alene, men som ikke ble sett i kliniske utprøvningsstudier, kan forekomme ved behandling med telmisartan/HCTZ.

Bivirkninger som tidligere har blitt rapportert med en av de individuelle bestanddelene, kan være mulige bivirkninger av MicardisPlus, selv om de ikke har blitt observert i kliniske studier med dette preparatet.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Tabell med liste over bivirkninger (MedDRA) fra placebokontrollerte studier og fra erfaring etter markedsføring.

MedDRA organklassesy- stem	Bivirkninger	Frekvens		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hydroklortiazid
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis inkludert dødelig utfall		sjeldne ²	
	Bronkitt	sjeldne		
	Faryngitt	sjeldne		
	Sinusitt	sjeldne		
	Øvre luftveisinfeksjon		mindre vanlige	
	Urinveisinfeksjon		mindre vanlige	
	Cystitt		mindre vanlige	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Hudkreft av ikke- melanom type (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom)			ikke kjent ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		mindre vanlige	
	Eosinofili		sjeldne	
	Trombocytopeni		sjeldne	sjeldne
	Trombotisk trombocytopen purpura			sjeldne
	Aplastisk anemi			ikke kjent
	Hemolytisk anemi			svært sjeldne
	Benmargssvikt			svært sjeldne
	Levkopeni			svært sjeldne
	Agranulocytose			svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon		sjeldne	
	Overfølsomhet		sjeldne	svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbeting- ede sykdommer	Hypokalemi	mindre vanlige		svært vanlige
	Hyperurikemi	sjeldne		vanlige
	Hyponatremi	sjeldne	sjeldne	vanlige
	Hyperkalemi		mindre vanlige	
	Hypoglykemi (hos pasienter med diabetes)		sjeldne	
	Hypomagnesemi			vanlige
	Hyperkalsemi			sjeldne
	Hypokloremisk alkalose			svært sjeldne
	Nedsatt appetitt			vanlige
	Hyperlipidemi			svært vanlige
	Hyperglykemi			sjeldne
	Utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus			sjeldne
Psykiatriske lidelser	Angst	mindre vanlige	sjeldne	
	Depresjon	sjeldne	mindre vanlige	sjeldne
	Insomnia	sjeldne	mindre vanlige	
	Søvnforstyrrelser	sjeldne		sjeldne

Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	vanlige		sjeldne
	Synkope	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Parestesier	mindre vanlige		sjeldne
	Somnolens		sjeldne	
	Hodepine			sjeldne
Øyesykdommer	Nedsatt syn	sjeldne	sjeldne	sjeldne
	Tåkesyn	sjeldne		
	Akutt trangvinkel-glaukom			ikke kjent
	Koroidal effusjon			ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	mindre vanlige	mindre vanlige	
Hjerte-sykdommer	Takykardi	mindre vanlige	sjeldne	
	Arytmier	mindre vanlige		sjeldne
	Bradykardi		mindre vanlige	
Karsykdommer	Hypotensjon	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Ortostatisk hypotensjon	mindre vanlige	mindre vanlige	vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt			svært sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Respiratorisk besvær	sjeldne		svært sjeldne
	Pneumonitt	sjeldne		svært sjeldne
	Lungeødem	sjeldne		svært sjeldne
	Hoste		mindre vanlige	
	Interstitiell lungesykdom		svært sjeldne ^{1,2}	
	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	mindre vanlige	mindre vanlige	vanlige
	Munntørrhet	mindre vanlige	sjeldne	
	Flatulens	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Abdominalsmarter	sjeldne	mindre vanlige	
	Forstoppelse	sjeldne		sjeldne
	Dyspepsi	sjeldne	mindre vanlige	
	Oppkast	sjeldne	mindre vanlige	vanlige
	Gastritt	sjeldne		
	Abdominalt ubehag		sjeldne	sjeldne
	Kvalme			vanlige
	Pankreatitt			svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjon / leversykdom	sjeldne ²	sjeldne ²	
	Gulsott			sjeldne
	Kolestase			sjeldne
Hud- og underhuds-sykdommer	Angioødem (inkludert dødelig utfall)	sjeldne	sjeldne	
	Erytem	sjeldne	sjeldne	
	Pruritus	sjeldne	mindre vanlige	
	Utslett	sjeldne	mindre vanlige	vanlige
	Hyperhidrose	sjeldne	mindre vanlige	
	Urtikaria	sjeldne	sjeldne	vanlige

	Eksem		sjeldne	
	Legemiddelutløst utslett		sjeldne	
	Toksisk hudutslett		sjeldne	
	Lupus-lignende syndrom			svært sjeldne
	Fotosensitivitets-reaksjoner			sjeldne
	Toksisk epidermal nekrolyse			svært sjeldne
	Erythema multiforme			ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Muskelspasmer (kramper i beinet)	mindre vanlige	mindre vanlige	ikke kjent
	Myalgi	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Artralgi	sjeldne	sjeldne	
	Smerter i ekstremiteter (beinsmerter)	sjeldne	sjeldne	
	Senesmerter (symptomer som ligner på tendinit)		sjeldne	
	Systemisk lupus erythematosus	sjeldne ¹		svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon		mindre vanlige	ikke kjent
	Akutt nyresvikt		mindre vanlige	mindre vanlige
	Glykosuri			sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Eretil dysfunksjon	mindre vanlige		vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss tetet	Bryst smerter	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Influensalignende sykdom	sjeldne	sjeldne	
	Smerte	sjeldne		
	Asteni (svakhet)		mindre vanlige	ikke kjent
	Pyreksi			ikke kjent
Undersøkelser	Forhøyede verdier av urinsyre i blodet	mindre vanlige	sjeldne	
	Forhøyede verdier av kreatinin i blodet	sjeldne	mindre vanlige	
	Forhøyede verdier av kreatinfosfokinase i blodet	sjeldne	sjeldne	
	Forhøyede verdier av leverenzymmer	sjeldne	sjeldne	
	Redusert hemoglobin		sjeldne	

¹ Basert på erfaring etter markedsføring

² Se avsnitt nedenfor for mer informasjon

^a Bivirkninger forekom med omtrent samme frekvens hos placebo- og telmisartanbehandlede pasienter. Den totale forekomst av bivirkninger rapportert for telmisartan (41,4 %) var vanligvis sammenlignbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerte studier. Bivirkningene angitt i listen over, er akkumulert fra alle kliniske utprøvinger på pasienter behandlet med telmisartan for hypertensjon, eller på pasienter 50 år eller eldre med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormal leverfunksjon / leversykdom

Ut ifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Sepsis

I PRoFESS-studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en hittil ukjent mekanisme (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Intestinalt angioødem

Tilfeller av intestinalt angioødem er rapportert etter bruk av angiotensin II-reseptorblokkere (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon vedrørende overdosering av telmisartan hos mennesker. I hvilken grad HCTZ elimineres ved hemodialyse har ikke blitt fastslått.

Symptomer

De mest fremtredende symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi. Bradykardi, svimmelhet, oppkast, økt serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert. Overdosering med HCTZ viser seg ved elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av kraftig diurese. De vanligste tegnene og symptomene på overdosering er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan gi muskelkramper og/eller forsterke arytmier ved samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Telmisartan fjernes ikke fra blod ved hemofiltrasjon og kan ikke dialyseres. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og støttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer, skal pasienten plasseres i liggende stilling og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika, ATC-kode: C09D A0hemofiltrasjon

MicardisPlus er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorblokker, telmisartan og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse virkestoffene har en additiv antihypertensiv effekt ved at blodtrykket reduseres i større grad enn med hver av virkestoffene alene. MicardisPlus gitt en gang daglig gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon innen det terapeutiske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en effektiv og spesifikk angiotensin II-reseptor subtype 1-blokker (AT_1). Telmisartan fortrenger angiotensin II med meget høy affinitet fra dets bindingssete på AT_1 -reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT_1 -reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT_1 -reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT_2 eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

En 80 mg dose telmisartan, gitt til friske frivillige, hemmer nesten fullstendig den blodtrykksøkningen som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazidene er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av HCTZ reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av HCTZ, og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6-12 timer.

Farmakodynamiske effekter

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4-8 uker etter behandlingsstart, og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering og inkluderer de siste 4 timene før neste dose, som er vist ved ambulante blodtrykksmålinger. Dette bekreftes av målinger gjort på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart før neste dose (forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykkssverdi ligger konsekvent over 80 % etter inntak av 40 mg og 80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier).

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket over flere dager gradvis tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på «rebound» hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske studier var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenlignet effektene av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25 620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidlige

kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer arteriell sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til én av de tre følgende behandlingsgruppene: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8 502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). «Hazard ratio» for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93-1,10, p («non-inferiority») = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighetsraten uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90-1,08, p («non-inferiority») = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2 954) eller placebo (n = 2 972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, komposittendepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med «hazard ratio» på 0,92 (95 % KI 0,81-1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, komposittendepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien «Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes» (PROFESS) hos pasienter fra 50 år og eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt slag, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00-2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som fikk telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14-3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en fortsatt ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin II-reseptorblokker ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging».

Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorblokker hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede utfall. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med HCTZ fører til redusert kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten av den faste kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er foreløpig ikke kjent.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8 629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt doseresponsforhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching-strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\ 000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MicardisPlus i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av HCTZ og telmisartan synes ikke å påvirke hverandres farmakokinetikk hos friske individer.

Absorpsjon

Telmisartan: Ved peroral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon av telmisartan 0,5-1,5 time etter inntak. Absolutt biologisk tilgjengelighet for telmisartan 40 mg og 160 mg var henholdsvis 42 % og 58 %. Samtidig matinntak reduserer den biologiske tilgjengeligheten av telmisartan med en reduksjon i arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC) på 6 % etter en dose på 40 mg og ca. 19 % etter 160 mg. Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å

medføre redusert terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid: Ved peroral administrering av den faste dosekombinasjonen nås maksimal plasmakonsentrasjon av HCTZ ca 1,0-3,0 timer etter inntak. Basert på den kumulative renale utskillelsen av HCTZ var den absolutte biologiske tilgjengelighet ca. 60 %.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for telmisartan er ca. 500 l, noe som indikerer ytterligere binding til vev.

Hydroklortiazid er 64 % bundet til plasmaproteiner og distribusjonsvolumet er $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til farmakologisk inaktivt acylglukuronid.

Glukuronidet av morsubstansen er den eneste metabolitten identifisert hos mennesker. Etter en enkeltdose ^{14}C -merket telmisartan utgjør glukuronidet ca. 11 % av målt radioaktivitet i plasma.

Cytokrom P450 isoenzymet deltar ikke i metabolismeringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseres ikke i menneske.

Eliminasjon

Telmisartan: Etter intravenøs eller oral administrering av ^{14}C -merket telmisartan elimineres mesteparten av administrert dose (> 97 %) i fæces via gallen. Kun ubetydelige mengder gjenfinnes i urinen. Total plasmaclearance av telmisartan etter oral administrering er > 1 500 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid er > 20 timer.

Hydroklortiazid utskilles nesten fullstendig i urinen som uforandret virkestoff. Ca. 60 % av peroral dose elimineres innen 48 timer. Renal clearance er ca. 250-300 ml/min. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid er 10-15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken til oralt administrert telmisartan er ikke-lineær for doser fra 20-160 mg, med mer enn proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ($C_{\max}$ og AUC) med økende dose. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid utviser lineær farmakokinetikk.

Farmakokinetikk i spesifikke populasjoner

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos eldre og yngre pasienter.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av telmisartan er vanligvis 2-3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn. I kliniske utprøvinger ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økning i blodtryksrespons eller i forekomst av ortostatisk hypotensjon hos kvinner. Ingen dosejustering er nødvendig. Det var en tendens til høyere plasmakonsentrasjoner av HCTZ hos kvinner enn hos menn. Dette antas ikke å ha klinisk relevans.

Nedsatt nyrefunksjon

Lavere plasmakonsentrasjoner ble observert hos pasienter med nyreinsuffisiens som gjennomgikk dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaprotein hos personer med nyreinsuffisiens og kan ikke elimineres gjennom dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshastigheten for HCTZ redusert. I en typisk studie av pasienter med gjennomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min økte eliminasjonshalveringstiden for HCTZ. Hos pasienter uten egen nyrefunksjon er halveringstiden for eliminasjonen ca. 34 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikkstudier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier med samtidig administrering av telmisartan og HCTZ til normotensive rotter og hunder viste doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå ingen effekter som ikke allerede er observert for hvert av virkestoffene alene. De toksikologiske funnene synes ikke å være relevante for terapeutisk bruk hos mennesker.

Følgende toksologiske effekter er velkjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere: reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin), økt plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi av juxtaglomerulære celler og gastrointestinale skader. Gastrointestinale lesjoner kunne motvirkes/forbedres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning og samling av dyrene i grupper. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Disse funnene synes å være et resultat av telmisartans farmakologiske aktivitet.

Det ble ikke observert noen påvirkning av telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske dosenivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus med telmisartan. Studier med HCTZ har gitt usikre bevis for genotoksisk eller karsinogen effekt i visse eksperimentelle modeller. For føtotoksisk potensiale av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid se pkt. 4.6.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Rødt jernoksid (E172)
Natriumhydroksid
Natriumstivelseglykolat (type A)
Sorbitol (E420).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelser:

- Blisterpakninger med 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter eller
- Perforert endoseblisterpakning med 28×1 , 30×1 eller 90×1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MicardisPlus skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroscopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterpakningen løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Ingen tiltak er nødvendig hvis dette skulle forekomme.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. april 2002

Dato for siste fornyelse: 23. april 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 99 mg laktosemonohydrat tilsvarende 94 mg vannfri laktose.

Hver tablett inneholder 338 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Gul og hvit, avlang, 6,2 mm tosijktstablett preget med firmalogo og kode «H9».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon.

MicardisPlus (kombinasjon av 80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid (HCTZ)) er indisert til voksne som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ), eller til voksne som allerede er stabilisert på telmisartan og HCTZ gitt hver for seg.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den faste dosekombinasjonen skal tas av pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene. Individuell dosetitrering med hvert av de to virkestoffene anbefales før bytte til den faste kombinasjonen. Når det er klinisk relevant, kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, eller til pasienter som allerede er stabilisert på telmisartan og HCTZ gitt hver for seg.

MicardisPlus finnes også i styrkene 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er lite erfaring hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, men det er ingen indikasjoner på negative effekter på nyrefunksjonen. Dosejustering anses derfor ikke som nødvendig. Periodisk kontroll av nyrefunksjonen anbefales (se pkt. 4.4). På grunn av hydroklorazidkomponenten er den faste dosekombinasjonen kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Telmisartan elimineres ikke fra blodet gjennom hemofiltrasjon og kan ikke dialyseres.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon skal MicardisPlus administreres med forsiktighet. For telmisartan bør dosen ikke overskride 40 mg én gang daglig. Den faste dosekombinasjonen er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av MicardisPlus har ikke blitt fastslått hos pasienter under 18 år. Bruk av MicardisPlus anbefales ikke hos barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

MicardisPlus-tablettene er til oralt bruk én gang daglig og skal svelges hele med drikke. MicardisPlus kan tas med eller uten mat.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

MicardisPlus skal oppbevares i forseglet blister pga tablettenes hygroscopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor sulfonamidderivater (siden HCTZ er et sulfonamidderivat)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kolestase og galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi

Samtidig bruk av telmisartan/HCTZ og legemidler som inneholder aliskiren, er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorblokkere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorblokkere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorblokkere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan hovedsakelig elimineres via gallen. Disse pasientene kan forventes å ha redusert hepatisk clearance for telmisartan.

I tillegg skal telmisartan/HCTZ brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det finnes ingen klinisk erfaring med telmisartan/HCTZ hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/HCTZ hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Da erfaringen med telmisartan/HCTZ er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig kontroll av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivåene i serum. Azotemi assosiert til tiaziddiuretika kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Telmisartan fjernes ikke fra blod ved hemofiltrasjon og kan ikke dialyseres.

Pasienter med hyponatremi og/eller hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med væske- og/eller natriummangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander, spesielt hyponatremi og/eller hypovolemi, må korrigeres før behandling med MicardisPlus startes. Isolerte tilfeller av hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) har blitt observert med bruk av HCTZ.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan/HCTZ anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør særlig forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen, mens hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetikum og telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor monitorering av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan manifestere seg under tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er sett ved tiazidbehandling. Ved dosen 12,5 mg, som i dette legemidlet, er imidlertid ingen eller ubetydelige effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme eller urinsyregikt utløses hos enkelte pasienter ved tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas hos pasienter som får behandling med diuretika.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan forårsake væske- og elektrolyttforstyrrelser (inklusive hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsymptomer på væske- og elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, asteni, letargi, døsighet, uro, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale symptomer som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

- Hypokalemi

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan redusere den diuretikainduerte hypokalemien. Risikoen for hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med sterk diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt inntak av elektrolytter og pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkalemi

Omvendt kan hyperkalemi forekomme pga. telmisartans antagonistiske virkning på angiotensin II-reseptorene (AT₁). Selv om klinisk signifikant hyperkalemi ikke er dokumentert for telmisartan/HCTZ, er nyreinsuffisiens og/eller hjertesvikt samt diabetes mellitus risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter bør bare brukes med forsiktighet sammen med telmisartan/HCTZ (se pkt. 4.5).

- Hypokloremisk alkalose

Kloridunderskudd er som regel lite og krever vanligvis ingen behandling.

- Hyperkalsemi

Tiazider kan redusere urinutskillelsen av kalsium og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsium når det ikke foreligger kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være symptom på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester for parathyreoideafunksjonen.

- Hypomagnesemi

Tiazider kan øke urinutskillelsen av magnesium, noe som kan føre til hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Etniske forskjeller

Som alle andre angiotensin II-reseptorblokkere synes telmisartan å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte enn hos ikke-svarte personer, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertenikere.

Iskemisk hjertesykdom

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Generelt

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor HCTZ kan forekomme hos pasienter med eller uten anamnese for allergi eller bronkialastma, men er mer sannsynlig hos pasienter med slik bakgrunn. Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert ved bruk av tiazider, inkludert HCTZ.

Fotosensitivitetsreaksjoner har vært rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en fotosensitivitetsreaksjon under behandling, anbefales det å stoppe behandlingen. Hvis readministrering anses som nødvendig, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstig UVA-lys.

Koroidal effusjon, akutt myopi og trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid er et sulfonamid som kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon resulterende i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og trangvinkelglaukom. Symptomer som omfatter akutt nedsatt synsskarphet eller øyesmerter, oppstår typisk innen timer til uker etter oppstart av MicardisPlus. Ubehandlet trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Primær behandling er å seponere hydroklortiazid så fort som mulig. Rask medisinsk eller kirurgisk behandling må

overveies hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Sulfonamid eller penicillinallergi kan være risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av HCTZ (se pkt. 4.8). Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ, bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør MicardisPlus seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorblokkere (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantblokkere. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør telmisartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Laktose

Hver tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Natrium

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Sjeldne tilfeller er også rapportert for angiotensin II-reseptorblokkere (inkl. telmisartan/HCTZ). Samtidig bruk av litium og telmisartan/HCTZ anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen viser seg absolutt nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium ved samtidig bruk.

Legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salisylsyre og derivater) Kontroll av kaliumnivåene i plasma anbefales hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan. Disse legemidlene kan forsterke effekten av HCTZ på serumkalium (se pkt. 4.4).

Jodholdige kontrastmidler

I tilfeller av dehydrering som følge av diuretika er det en økt risiko for akutt funksjonell nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodholdige kontrastmidler. Rehydrering er nødvendig før administrasjon av jodholdige midler.

Legemidler som kan øke kaliumnivåene eller indusere hyperkalemi (f.eks. ACE-hemmere, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige saltsubstitutter, ciklosporin eller andre legemidler som heparinnatrium)

Hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan, anbefales kontroll av kaliumnivåene i plasma. Basert på erfaring med andre legemidler som nedsetter renin-angiotensin-systemet, kan samtidig bruk av ovennevnte legemidler føre til økt serumkalium og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser

Regelmessig overvåkning av serumkalium og EKG anbefales når telmisartan/HCTZ administreres samtidig med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika). Det samme gjelder for følgende «torsades de pointes»-induserende legemidler (inklusive visse antiarytmika), da hypokalemi er en predisponerende faktor for «torsades de pointes»-arytmier.

- klasse Ia-antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre: (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte arytmier (se pkt. 4.4).

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin ble det observert en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %). For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren, er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale preparater og insulin)

Dosejustering av antidiabetisk behandling kan være påkrevet (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin bør brukes med forsiktighet: risiko for melkesyreacidose indusert av en mulig funksjonell nyresvikt knyttet til HCTZ.

Kolestyramin og kolestipolresiner

Absorpsjonen av HCTZ nedsettes av anioniske ionebytteresiner.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorblokkere.

Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorblokkere og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

I en studie førte samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Blodtrykksøkende aminer (f.eks. noradrenalin)

Effekten av disse aminene kan reduseres.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan potenseres av HCTZ.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig da HCTZ kan øke urinsyrenivået i serum. Økt dose av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig bruk av tiazider kan øke forekomsten av hypersensitivetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdosen eventuelt justeres.

Betablokkere og diazoxid

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoxid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperidin) kan øke den biologiske tilgjengeligheten av tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger av amantadin.

Cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekt.

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorblokkere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med angiotensin II-reseptorblokkere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av telmisartan/HCTZ hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorblokkere, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorblokkere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorblokkere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorblokkere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorblokkere i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorblokkere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av HCTZ under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på HCTZs farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjon og medføre føtale og neonatale effekter som ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør derfor ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan/HCTZ ved amming, er telmisartan/HCTZ ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker diurese, kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av telmisartan/HCTZ under amming anbefales ikke. Hvis telmisartan/HCTZ brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført noen studier om fertilitet hos mennesker med den faste dosekombinasjonen eller med de individuelle bestanddelene.

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av telmisartan og HCTZ på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MicardisPlus kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, synkope eller vertigo kan noen ganger forekomme når man tar antihypertensiva som telmisartan/HCTZ.

Hvis pasienter opplever disse bivirkningene, bør de unngå risikofylte oppgaver som å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den vanligste rapporterte bivirkningen er svimmelhet. Alvorlig angioødem kan forekomme i sjeldne tilfeller ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Den totale forekomsten av bivirkninger og bivirkningsmønsteret rapportert for MicardisPlus 80 mg/25 mg var sammenlignbar med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dose og bivirkning, og det ble ikke vist noen korrelasjon til pasientenes kjønn, alder eller etnisitet.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier og som forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) med telmisartan pluss HCTZ enn med placebo, er vist under i henhold til organklasser. Bivirkninger som er kjent for hvert av virkestoffene gitt alene, men som ikke ble sett i kliniske utprøvinger, kan forekomme ved behandling med telmisartan/HCTZ.

Bivirkninger som tidligere har blitt rapportert med en av de individuelle bestanddelene, kan være mulige bivirkninger av MicardisPlus, selv om de ikke har blitt observert i kliniske studier med dette preparatet.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Tabell med liste over bivirkninger (MedDRA) fra placebokontrollerte studier og fra erfaring etter markedsføring.

MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens		
		MicardisPlus	Telmisartan ^a	Hydroklortiazid
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis inkludert dødelig utfall		sjeldne ²	
	Bronkitt	sjeldne		
	Faryngitt	sjeldne		
	Sinusitt	sjeldne		
	Øvre luftveisinfeksjon		mindre vanlige	
	Urinveisinfeksjon		mindre vanlige	
	Cystitt		mindre vanlige	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Hudkreft av ikke-melanom type (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom)			ikke kjent ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		mindre vanlige	
	Eosinofili		sjeldne	
	Trombocytopeni		sjeldne	sjeldne
	Trombotisk trombocytopen purpura			sjeldne
	Aplastisk anemi			ikke kjent
	Hemolytisk anemi			svært sjeldne

	Benmargssvikt			svært sjeldne
	Levkopeni			svært sjeldne
	Agranulocytose			svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon		sjeldne	
	Overfølsomhet		sjeldne	svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	mindre vanlige		svært vanlige
	Hyperurikemi	sjeldne		vanlige
	Hyponatremi	sjeldne	sjeldne	vanlige
	Hyperkalemi		mindre vanlige	
	Hypoglykemi (hos pasienter med diabetes)		sjeldne	
	Hypomagnesemi			vanlige
	Hyperkalsemi			sjeldne
	Hypokloremisk alkalose			svært sjeldne
	Nedsatt appetitt			vanlige
	Hyperlipidemi			svært vanlige
	Hyperglykemi			sjeldne
	Utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus			sjeldne
Psykiatriske lidelser	Angst	mindre vanlige	sjeldne	
	Depresjon	sjeldne	mindre vanlige	sjeldne
	Insomnia	sjeldne	mindre vanlige	
	Søvnforstyrrelser	sjeldne		sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	vanlige		sjeldne
	Synkope	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Parestesier	mindre vanlige		sjeldne
	Somnolens		sjeldne	
	Hodepine			sjeldne
Øyesykdommer	Nedsatt syn	sjeldne	sjeldne	sjeldne
	Tåkesyn	sjeldne		
	Akutt trangvinkelglaukom			ikke kjent
	Koroidal effusjon			ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	mindre vanlige	mindre vanlige	
Hjerte-sykdommer	Takykardi	mindre vanlige	sjeldne	
	Arytmier	mindre vanlige		sjeldne
	Bradykardi		mindre vanlige	
Karsykdommer	Hypotensjon	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Ortostatisk hypotensjon	mindre vanlige	mindre vanlige	vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt			svært sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Respiratorisk besvær	sjeldne		svært sjeldne
	Pneumonitt	sjeldne		svært sjeldne
	Lungeødem	sjeldne		svært sjeldne
	Hoste		mindre vanlige	
	Interstitiell lungesykdom		svært sjeldne ^{1,2}	

	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	mindre vanlige	mindre vanlige	vanlige
	Munntørret	mindre vanlige	sjeldne	
	Flatulens	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Abdominalmerter	sjeldne	mindre vanlige	
	Forstoppelse	sjeldne		sjeldne
	Dyspepsi	sjeldne	mindre vanlige	
	Oppkast	sjeldne	mindre vanlige	vanlige
	Gastritt	sjeldne		
	Abdominalt ubehag		sjeldne	sjeldne
	Kvalme			vanlige
	Pankreatitt			svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjon / leversykdom	sjeldne ²	sjeldne ²	
	Gulsott			sjeldne
	Kolestase			sjeldne
Hud- og underhuds-sykdommer	Angioødem (inkludert dødelig utfall)	sjeldne	sjeldne	
	Erytem	sjeldne	sjeldne	
	Pruritus	sjeldne	mindre vanlige	
	Utslett	sjeldne	mindre vanlige	vanlige
	Hyperhidrose	sjeldne	mindre vanlige	
	Urtikaria	sjeldne	sjeldne	vanlige
	Eksem		sjeldne	
	Legemiddelutløst utslett		sjeldne	
	Toksisk hudutslett		sjeldne	
	Lupus-lignende syndrom			svært sjeldne
	Fotosensitivitets-reaksjoner			sjeldne
	Toksisk epidermal nekrolyse			svært sjeldne
	Erythema multiforme			ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Muskelspasmer (kramper i beinet)	mindre vanlige	mindre vanlige	ikke kjent
	Myalgi	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Artralgi	sjeldne	sjeldne	
	Smerter i ekstremiteter (beinsmerter)	sjeldne	sjeldne	
	Senesmerter (symptomer som ligner på tendinit)		sjeldne	
	Systemisk lupus erythematosus	sjeldne ¹		svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon		mindre vanlige	ikke kjent
	Akutt nyresvikt		mindre vanlige	mindre vanlige
	Glykosuri			sjeldne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Eretil dysfunksjon	mindre vanlige		vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss tetet	Brystsmerter	mindre vanlige	mindre vanlige	
	Influsalignende sykdom	sjeldne	sjeldne	
	Smerte	sjeldne		
	Asteni (svakhet)		mindre vanlige	ikke kjent
	Pyreksi			ikke kjent
Undersøkelser	Forhøyede verdier av urinsyre i blodet	mindre vanlige	sjeldne	
	Forhøyede verdier av kreatinin i blodet	sjeldne	mindre vanlige	
	Forhøyede verdier av kreatinfosfokinase i blodet	sjeldne	sjeldne	
	Forhøyede verdier av leverenzymmer	sjeldne	sjeldne	
	Redusert hemoglobin		sjeldne	

¹ Basert på erfaring etter markedsføring

² Se avsnitt nedenfor for mer informasjon

^a Bivirkninger forekom med omtrent samme frekvens hos placebo- og telmisartanbehandlede pasienter. Den totale forekomst av bivirkninger rapportert for telmisartan (41,4 %) var vanligvis sammenlignbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerte studier. Bivirkningene angitt i listen over, er akkumulert fra alle kliniske utprøvinger på pasienter behandlet med telmisartan for hypertensjon, eller på pasienter 50 år eller eldre med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormal leverfunksjon / leversykdom

Ut ifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Sepsis

I PROFESS-studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en hittil ukjent mekanisme (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Intestinalt angioødem

Tilfeller av intestinalt angioødem er rapportert etter bruk av angiotensin II-reseptorblokkere (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon vedrørende overdosering av telmisartan hos mennesker. I hvilken grad HCTZ elimineres ved hemodialyse har ikke blitt fastslått.

Symptomer

De mest fremtredende symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi. Bradykardi, svimmelhet, oppkast, økt serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert. Overdosering med HCTZ viser seg ved elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av kraftig diurese. De vanligste tegnene og symptomene på overdosering er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan gi muskelkramper og/eller forsterke arytmier ved samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Telmisartan fjernes ikke fra blod ved hemofiltrasjon og kan ikke dialyseres. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og støttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer, skal pasienten plasseres i liggende stilling og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og diuretika, ATC-kode: C09D A0hemofiltrasjon

MicardisPlus er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorblokker, telmisartan og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse virkestoffene har en additiv antihypertensiv effekt ved at blodtrykket reduseres i større grad enn med hver av virkestoffene alene. MicardisPlus gitt en gang daglig gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon innen det terapeutiske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en effektiv og spesifikk angiotensin II-reseptor subtype 1-blokker (AT₁). Telmisartan fortrenger angiotensin II med meget høy affinitet fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

En 80 mg dose telmisartan, gitt til friske frivillige, hemmer nesten fullstendig den blodtrykksøkningen som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazidene er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av HCTZ reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokade av

renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av HCTZ, og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6-12 timer.

Farmakodynamiske effekter

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4-8 uker etter behandlingsstart, og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering og inkluderer de siste 4 timene før neste dose, som er vist ved ambulante blodtrykksmålinger. Dette bekreftes av målinger gjort på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart før neste dose (forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykkssverdi ligger konsekvent over 80 % etter inntak av 40 mg og 80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier).

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

I en dobbel-blind kontrollert klinisk studie (n = 687 pasienter evaluert for effekt) med pasienter som ikke responderte på kombinasjonen 80 mg/12,5 mg, ble det vist en økning (forskjell i justert gjennomsnittlig endring fra baseline) i blodtrykkssenkende effekt på 2,7/1,6 mm Hg (systolisk/diastolisk blodtrykk) sammenlignet med fortsatt behandling med 80 mg/12,5 mg. I en oppfølgingsstudie med kombinasjonen 80 mg/25 mg ble blodtrykket ytterligere redusert (totalt en blodtrykksreduksjon på 11,5/9,9 mm Hg (systolisk/diastolisk blodtrykk)).

I en samlet analyse av to tilsvarende 8 ukers dobbel-blinde placebokontrollerte kliniske studier mot valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n = 2 121 pasienter evaluert for effekt) ble det vist en signifikant større blodtrykkssenkende effekt (forskjell i justert gjennomsnittlig endring fra baseline) på 2,2/1,2 mm Hg (systolisk/diastolisk blodtrykk) i favør av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg.

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket over flere dager gradvis tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på «rebound» hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske studier var insidensen av tørrhøste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenlignet effektene av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25 620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidligere kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk attack), perifer arteriell sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til én av de tre følgende behandlingsgruppene: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8 502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). «Hazard ratio» for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93-1,10, p («non-inferiority») = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighetsraten uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90-1,08, p («non-inferiority») = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg ($n = 2\,954$) eller placebo ($n = 2\,972$). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, komposittendepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med «hazard ratio» på 0,92 (95 % KI 0,81-1,05, $p = 0,22$)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, komposittendepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76-1,00, $p = 0,048$)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien «Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes» (PROFESS) hos pasienter fra 50 år og eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt slag, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00-2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som fikk telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14-3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en fortsatt ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin II-reseptorblokker ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging».

Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorblokker hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede utfall. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med HCTZ fører til redusert kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten av den faste kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er foreløpig ikke kjent.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8 629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt doseresponsforhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching-strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MicardisPlus i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av HCTZ og telmisartan synes ikke å påvirke hverandres farmakokinetikk hos friske individer.

Absorpsjon

Telmisartan: Ved peroral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon av telmisartan 0,5-1,5 time etter inntak. Absolutt biologisk tilgjengelighet for telmisartan 40 mg og 160 mg var henholdsvis 42 % og 58 %. Samtidig matinntak reduserer den biologiske tilgjengelighet av telmisartan med en reduksjon i arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC) på 6 % etter en dose på 40 mg og ca. 19 % etter 160 mg. Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid: Ved peroral administrering av den faste dosekombinasjonen nås maksimal plasmakonsentrasjon av HCTZ ca 1,0-3,0 timer etter inntak. Basert på den kumulative renale utskillelsen av HCTZ var den absolutte biologiske tilgjengelighet ca. 60 %.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner ($> 99,5$ %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for telmisartan er ca. 500 l, noe som indikerer ytterligere binding til vev.

Hydroklortiazid er 64 % bundet til plasmaproteiner og distribusjonsvolumet er $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til farmakologisk inaktivt acylglukuronid. Glukuronidet av morsubstansen er den eneste metabolitten identifisert hos mennesker. Etter en enkeltdose ^{14}C -merket telmisartan utgjør glukuronidet ca. 11 % av målt radioaktivitet i plasma. Cytokrom P450 isoenzymet deltar ikke i metabolismeringen av telmisartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke i menneske.

Eliminasjon

Telmisartan: Etter intravenøs eller oral administrering av ^{14}C -merket telmisartan elimineres mesteparten av administrert dose ($> 97\%$) i fæces via gallen. Kun ubetydelige mengder gjenfinnes i urinen. Total plasmaclearance av telmisartan etter oral administrering er $> 1\,500\text{ ml/min}$. Terminal eliminasjonshalveringstid er > 20 timer.

Hydroklortiazid utskilles nesten fullstendig i urinen som uforandret virkestoff. Ca. 60% av peroral dose elimineres innen 48 timer. Renal clearance er ca. $250\text{--}300\text{ ml/min}$. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid er 10-15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken til oralt administrert telmisartan er ikke-lineær for doser fra $20\text{--}160\text{ mg}$, med mer enn proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen (C_{max} og AUC) med økende dose. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid utviser lineær farmakokinetikk.

Farmakokinetikk i spesifikke populasjoner

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos eldre og yngre pasienter.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av telmisartan er vanligvis 2-3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn. I kliniske utprøvinger ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økning i blodtryksrespons eller i forekomst av ortostatisk hypotensjon hos kvinner. Ingen dosejustering er nødvendig. Det var en tendens til høyere plasmakonsentrasjoner av HCTZ hos kvinner enn hos menn. Dette antas ikke å ha klinisk relevans.

Nedsatt nyrefunksjon

Lavere plasmakonsentrasjoner ble observert hos pasienter med nyreinsuffisiens som gjennomgikk dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaprotein hos personer med nyreinsuffisiens og kan ikke elimineres gjennom dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshastigheten for HCTZ redusert. I en typisk studie av pasienter med gjennomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min økte eliminasjonshalveringstiden for HCTZ. Hos pasienter uten egen nyrefunksjon er halveringstiden for eliminasjonen ca. 34 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikkstudier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100% . Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen ytterligere prekliniske studier er utført med det faste kombinasjonspreparatet $80\text{ mg}/25\text{ mg}$. Tidligere prekliniske sikkerhetsstudier med samtidig administrering av telmisartan og HCTZ til normotensive rotter og hunder, i doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå, viste ingen effekter som ikke allerede er observert for hvert av virkestoffene alene. De toksikologiske funnene synes ikke å være relevante for terapeutisk bruk hos mennesker.

Følgende toksologiske effekter er velkjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere: reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin), økt plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi av juxtaglomerulære celler og gastrointestinale skader. Gastrointestinale lesjoner kunne motvirkes/forbedres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning og samling av dyrene i grupper. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Disse funnene synes å være et resultat av telmisartans farmakologiske aktivitet.

Det ble ikke observert noen påvirkning av telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske dosenivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus med telmisartan. Studier med HCTZ har gitt usikre bevis for genotoksisk eller karsinogen effekt i visse eksperimentelle modeller. For føtotoksisk potensiale av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid se pkt. 4.6.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Gult jernoksid (E172)
Natriumhydroksid
Natriumstivelseglykolat (type A)
Sorbitol (E420).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelser:

- Blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller
- Perforert endoseblisterpakning med 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MicardisPlus skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterpakningen løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Ingen tiltak er nødvendig hvis dette skulle forekomme.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/213/017-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. april 2002
Dato for siste fornyelse: 23. april 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn hvert 3. år.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister à 7 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endoseblister à 7 eller 10 tabletter, eller annet blister, ikke multiplum av 7

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister à 7 tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Endoseblister à 7 eller 10 tabletter, eller annet blister, ikke multiplum av 7****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister à 7 tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Endoseblister à 7 eller 10 tabletter, eller annet blister, ikke multiplum av 7****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MicardisPlus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MicardisPlus
3. Hvordan du bruker MicardisPlus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MicardisPlus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MicardisPlus er og hva det brukes mot

MicardisPlus er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i én tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-blokkere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan blokkerer effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket reduseres.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

MicardisPlus brukes til å behandle høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

2. Hva du må vite før du bruker MicardisPlus

Bruk ikke MicardisPlus

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler avledet av sulfonamid
- dersom du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå MicardisPlus tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom eller anuri (manglende urinutskillelse) (mindre enn 100 ml urin per dag)

- dersom legen finner at du har lave kaliumverdier eller høye kalsiumverdier i blodet, som ikke blir bedre ved behandling
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar MicardisPlus dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker MicardisPlus dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller hemofiltrasjon
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt
- forhøyede aldosteronnivåer (opphopning av vann og salt i kroppen sammen med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt «lupus» eller «SLE»), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen
- virkestoffet hydroklortiazid kan forårsake en uvanlig reaksjon som medfører nedsatt syn og øyesmerter. Disse symptomene som kan bety væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller at trykket i øyet ditt er for høyt, kan oppstå innen timer eller uker etter at du har tatt MicardisPlus. Ubehandlet kan dette medføre varig nedsatt syn.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventede hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett stråling (UV) mens du tar MicardisPlus.

Snakk med lege før du bruker MicardisPlus:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke MicardisPlus»
- dersom du tar digoksin
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt MicardisPlus, må du kontakte lege øyeblikkelig.

Snakk med lege dersom du opplever magesmerter, kvalme, oppkast eller diaré etter å ha tatt MicardisPlus. Legen vil ta avgjørelse om videre behandling. Ikke avslutt behandling med MicardisPlus på egenhånd.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). MicardisPlus er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørhet, svakhet, sløvhhet, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt rask hjerterytme (raskere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informér også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol, med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informér legen om at du tar MicardisPlus dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

MicardisPlus kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

MicardisPlus anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og MicardisPlus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med ett av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor, tas samtidig med MicardisPlus:

- Legemidler som inneholder litium, til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f.eks. lakserolje), kortikosteroider (f.eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Jodholdige kontrastmidler som brukes i forbindelse med bildediagnostiske undersøkelser
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D-tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- Dersom du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke MicardisPlus» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

MicardisPlus kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks.

baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar MicardisPlus.

Effekten av MicardisPlus kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroide betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av MicardisPlus sammen med mat og alkohol

Du kan ta MicardisPlus med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med MicardisPlus før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor MicardisPlus.

MicardisPlus er ikke anbefalt i svangerskapet og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. MicardisPlus er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle, øre eller føle at alt rundt dem snurrer når de tar MicardisPlus. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

MicardisPlus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

MicardisPlus inneholder melkesukker (laktose)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

MicardisPlus inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 169 mg sorbitol i hver tablett.

3. Hvordan du bruker MicardisPlus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta MicardisPlus med eller uten mat. Tablettene svelges hele med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar MicardisPlus hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis leveren din ikke virker som den skal, bør dosen normalt ikke overskride 40 mg telmisartan én gang daglig.

Dersom du tar for mye av MicardisPlus

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og rask hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert

nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten kan merkbart lavt blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnighet og muskelkramper og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjerterytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta MicardisPlus

Dersom du har glemt å ta en dose, trenger du ikke å bekymre deg. Ta den så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta tabletten en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for glemte doser.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med legen umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt «blodforgiftning») er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem inkludert dødelig utfall), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer) eller svært sjeldne (toksisk epidermal nekrolyse, kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer), men er svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for MicardisPlus.

Mulige bivirkninger av MicardisPlus:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestesier), følelse av å rotere (vertigo), rask hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørhet, gass i magen, ryggsmarter, muskelspasmer, muskelsmerter, erekttil dysfunksjon (manglende evne til å få og opprettholde ereksjon), brystsmarter, forhøyede urinsyreverdier i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Betennelse i luftveiene til lungene (bronkitt), sår hals, bihulebetennelse, forhøyede verdier av urinsyre, lave natriumverdier, følelse av tristhet (depresjon), innsovningsproblemer (insomnia), søvnforstyrrelser, synsforstyrrelser, tåkesyn, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet (dyspepsi), kvalme (oppkast), betennelse i magesekkens slimhinne (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svette, elveblest (urtikaria), leddsmarter (artralgi) og smerter i ekstremiteter (beinsmerter), muskelkramper, aktivering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom der kroppens immunsystem angriper kroppen og som fører til leddsmarter, hudutslett og feber), influensalignende sykdom, smerte, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer eller kreatininfosfokinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for MicardisPlus, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, urinblærebetennelse, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), lavt blodsukker (hos diabetes pasienter), søvnighet, urolig mage, eksem, legemiddelutløst utslett, toksisk huderupsjon, senesmerter (symptomer som ligner på senebetennelse), redusert hemoglobin (et blodprotein).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

Intestinalt angioødem: en hevelse eller opphovning av tarmen som gir symptomer som magesmerter, kvalme, oppkast og diaré er rapportert etter bruk med lignende legemidler.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme som foreløpig ikke er kjent.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid, er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Forhøyede nivåer av fett i blodet.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet, nedsatt appetitt.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Akutt nyresvikt.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni) med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, høyt blodsukkernivå, hodepine, ubehag i magen, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), for mye gallestoffer i blodet (kolestase), lysfølsomhetsreaksjon, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod hos pasienter med diabetes mellitus, sukker i urinen (glukosuri).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Unormal nedbrytning av røde blodceller (hemolytisk anemi), benmarg som ikke fungerer som den skal, reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni, agranulocytose), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet), økt pH grunnet lavt nivå av klorid i blodet (forstyrret syre-base-balanse, hypokloremisk alkalose), akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring), betennelse i bukspyttkjertelen, lupus-lignende syndrom (en tilstand som ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), blodcellemangel (aplastisk anemi), nedsatt syn og øyesmerter (mulig tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt

trangvinkelglaukom), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, nedsatt nyrefunksjon.

Lave natriumverdier ledsaget av symptomer knyttet til hjernen eller nervene (kvalme, stadig verre desorientering, mangel på interesse eller energi) forekommer i isolerte tilfeller.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MicardisPlus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. MicardisPlus-tabletten skal tas ut av den forseglede blisterpakningen rett før bruk.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Du trenger ikke foreta deg noe hvis dette skulle forekomme.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MicardisPlus

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, rødt jernoksid (E172), natriumhydroksid, natriumstivelseglykolat (type A), sorbitol (E420).

Hvordan MicardisPlus ser ut og innholdet i pakningen

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tabletter er røde og hvite, avlange, tosjiktstabletter preget med firmalogo og kode «H4».

MicardisPlus finnes i blisterpakninger à 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter, eller endoseblisterpakning à 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

og

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

og

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 București
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MicardisPlus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MicardisPlus
3. Hvordan du bruker MicardisPlus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MicardisPlus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MicardisPlus er og hva det brukes mot

MicardisPlus er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i én tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-blokkere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan blokkerer effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket reduseres.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

MicardisPlus brukes til å behandle høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

2. Hva du må vite før du bruker MicardisPlus

Bruk ikke MicardisPlus

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler avledet av sulfonamid
- dersom du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå MicardisPlus tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom eller anuri (manglende urinutskillelse) (mindre enn 100 ml urin per dag)

- dersom legen finner at du har lave kaliumverdier eller høye kalsiumverdier i blodet, som ikke blir bedre ved behandling
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar MicardisPlus dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker MicardisPlus dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller hemofiltrasjon
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt
- forhøyede aldosteronnivåer (opphopning av vann og salt i kroppen sammen med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt «lupus» eller «SLE»), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen
- virkestoffet hydroklortiazid kan forårsake en uvanlig reaksjon som medfører nedsatt syn og øyesmerter. Disse symptomene som kan bety væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller at trykket i øyet ditt er for høyt, kan oppstå innen timer eller uker etter at du har tatt MicardisPlus. Ubehandlet kan dette medføre varig nedsatt syn.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventede hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett stråling (UV) mens du tar MicardisPlus.

Snakk med lege før du bruker MicardisPlus:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke MicardisPlus»
- dersom du tar digoksin
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt MicardisPlus, må du kontakte lege øyeblikkelig.

Snakk med lege dersom du opplever magesmerter, kvalme, oppkast eller diaré etter å ha tatt MicardisPlus. Legen vil ta avgjørelse om videre behandling. Ikke avslutt behandling med MicardisPlus på egenhånd.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). MicardisPlus er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørhet, svakhet, sløvhhet, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt rask hjerterytme (raskere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informér også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol, med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informér legen om at du tar MicardisPlus dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

MicardisPlus kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

MicardisPlus anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og MicardisPlus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med ett av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor, tas samtidig med MicardisPlus:

- Legemidler som inneholder litium, til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f.eks. lakserolje), kortikosteroider (f.eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Jodholdige kontrastmidler som brukes i forbindelse med bildediagnostiske undersøkelser
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D-tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- Dersom du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke MicardisPlus» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

MicardisPlus kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks.

baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar MicardisPlus.

Effekten av MicardisPlus kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av MicardisPlus sammen med mat og alkohol

Du kan ta MicardisPlus med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med MicardisPlus før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor MicardisPlus.

MicardisPlus er ikke anbefalt i svangerskapet og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. MicardisPlus er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle, øre eller føle at alt rundt dem snurrer når de tar MicardisPlus. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

MicardisPlus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

MicardisPlus inneholder melkesukker (laktose)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

MicardisPlus inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker MicardisPlus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta MicardisPlus med eller uten mat. Tablettene svelges hele med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar MicardisPlus hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis leveren din ikke virker som den skal, bør dosen normalt ikke overskride 40 mg telmisartan én gang daglig.

Dersom du tar for mye av MicardisPlus

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og rask hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten kan merkbart lavt blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnighet og muskelkramper og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjerterytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta MicardisPlus

Dersom du har glemt å ta en dose, trenger du ikke å bekymre deg. Ta den så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta tabletten en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for glemte doser.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med legen umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt «blodforgiftning») er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem inkludert dødelig utfall), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer) eller svært sjeldne (toksisk epidermal nekrolyse, kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer), men er svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for MicardisPlus.

Mulige bivirkninger av MicardisPlus:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestasier), følelse av å rotere (vertigo), rask hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørrethet, gass i magen, ryggsmarter, muskelspasmer, muskelsmerter, erekttil dysfunksjon (manglende evne til å få og opprettholde ereksjon), brystsmarter, forhøyede urinsyreverdier i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Betennelse i luftveiene til lungene (bronkitt), sår hals, bihulebetennelse, forhøyede verdier av urinsyre, lave natriumverdier, følelse av tristhet (depresjon), innsovningsproblemer (insomnia), søvnforstyrrelser, synsforstyrrelser, tåkesyn, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet (dyspepsi), kvalme (oppkast), betennelse i magesekkens slimhinne (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svette, elveblest (urtikaria), leddsmarter (artralgi) og smerter i ekstremiteter (beinsmerter), muskelkramper, aktivisering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom der kroppens immunsystem angriper kroppen og som fører til leddsmarter, hudutslett og feber), influensalignende sykdom, smerte, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer eller kreatininfosfokinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for MicardisPlus, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, urinblærebetennelse, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), lavt blodsukker (hos diabetes pasienter), søvnighet, urolig mage, eksem, legemiddelutløst utslett, toksisk huderupsjon, senesmerter (symptomer som ligner på senebetennelse), redusert hemoglobin (et blodprotein).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

Intestinalt angioødem: en hevelse eller opphovning av tarmen som gir symptomer som magesmerter, kvalme, oppkast og diaré er rapportert etter bruk med lignende legemidler.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme som foreløpig ikke er kjent.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid, er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Forhøyede nivåer av fett i blodet.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet, nedsatt appetitt.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Akutt nyresvikt.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni) med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, høyt blodsukknivå, hodepine, ubehag i magen, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), for mye gallestoffer i blodet (kolestase), lysfølsomhetsreaksjon, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod hos pasienter med diabetes mellitus, sukker i urinen (glukosuri).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Unormal nedbrytning av røde blodceller (hemolytisk anemi), benmarg som ikke fungerer som den skal, reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni, agranulocytose), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet), økt pH grunnet lavt nivå av klorid i blodet (forstyrret syre-base-balanse, hypokloremisk alkalose), akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring), betennelse i bukspyttkjertelen, lupus-lignende syndrom (en tilstand som ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), blodcellemangel (aplastisk anemi), nedsatt syn og øyesmerter (mulig tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, nedsatt nyrefunksjon.

Lave natriumverdier ledsaget av symptomer knyttet til hjernen eller nervene (kvalme, stadig verre desorientering, mangel på interesse eller energi) forekommer i isolerte tilfeller.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MicardisPlus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. MicardisPlus-tabletten skal tas ut av den forseglede blisterpakningen rett før bruk.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Du trenger ikke foreta deg noe hvis dette skulle forekomme.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av MicardisPlus**

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, rødt jernoksid (E172), natriumhydroksid, natriumstivelseglykolat (type A), sorbitol (E420).

Hvordan MicardisPlus ser ut og innholdet i pakningen

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tabletter er røde og hvite, avlange, tosijktstabletter preget med firmalogo og kode «H8».

MicardisPlus finnes i blisterpakninger à 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter, eller endoseblisterpakning à 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

og

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

og

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 București
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MicardisPlus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MicardisPlus
3. Hvordan du bruker MicardisPlus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MicardisPlus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MicardisPlus er og hva det brukes mot

MicardisPlus er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i én tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-blokkere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan blokkerer effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket reduseres.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

MicardisPlus brukes til å behandle høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med MicardisPlus 80 mg/12,5 mg eller hos pasienter som tidligere har vært stabilisert med telmisartan og hydroklortiazid gitt hver for seg.

2. Hva du må vite før du bruker MicardisPlus

Bruk ikke MicardisPlus

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler avledet av sulfonamid
- dersom du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå MicardisPlus tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom

- dersom du har alvorlig nyresykdom eller anuri (manglende urinutskillelse) (mindre enn 100 ml urin per dag)
- dersom legen finner at du har lave kaliumverdier eller høye kalsiumverdier i blodet, som ikke blir bedre ved behandling
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar MicardisPlus dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker MicardisPlus dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller hemofiltrasjon
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt
- forhøyede aldosteronnivåer (opphopning av vann og salt i kroppen sammen med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt «lupus» eller «SLE»), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen
- virkestoffet hydroklortiazid kan forårsake en uvanlig reaksjon som medfører nedsatt syn og øyesmerter. Disse symptomene som kan bety væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller at trykket i øyet ditt er for høyt, kan oppstå innen timer eller uker etter at du har tatt MicardisPlus. Ubehandlet kan dette medføre varig nedsatt syn.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventede hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett stråling (UV) mens du tar MicardisPlus.

Snakk med lege før du bruker MicardisPlus:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke MicardisPlus»
- dersom du tar digoksin
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt MicardisPlus, må du kontakte lege øyeblikkelig.

Snakk med lege dersom du opplever magesmerter, kvalme, oppkast eller diaré etter å ha tatt MicardisPlus. Legen vil ta avgjørelse om videre behandling. Ikke avslutt behandling med MicardisPlus på egenhånd.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). MicardisPlus er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder

gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørrehet, svakhet, sløvhhet, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt rask hjerterytme (raskere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informert også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol, med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informert legen om at du tar MicardisPlus dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

MicardisPlus kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

MicardisPlus anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og MicardisPlus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med ett av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor, tas samtidig med MicardisPlus:

- Legemidler som inneholder litium, til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f.eks. lakserolje), kortikosteroider (f.eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Jodholdige kontrastmidler som brukes i forbindelse med bildediagnostiske undersøkelser
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D-tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- Dersom du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke MicardisPlus» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

MicardisPlus kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar MicardisPlus.

Effekten av MicardisPlus kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av MicardisPlus sammen med mat og alkohol

Du kan ta MicardisPlus med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med MicardisPlus før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor MicardisPlus.

MicardisPlus er ikke anbefalt i svangerskapet og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. MicardisPlus er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle, øre eller føle at alt rundt dem snurrer når de tar MicardisPlus. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

MicardisPlus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

MicardisPlus inneholder melkesukker (laktose)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

MicardisPlus inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker MicardisPlus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta MicardisPlus med eller uten mat. Tablettene svelges hele med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar MicardisPlus hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis leveren din ikke virker som den skal, bør dosen normalt ikke overskride 40 mg telmisartan én gang daglig.

Dersom du tar for mye av MicardisPlus

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og rask hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten kan merkbart lavt blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnighet og muskelkramper og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjertearytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta MicardisPlus

Dersom du har glemt å ta en dose, trenger du ikke å bekymre deg. Ta den så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta tabletten en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for glemte doser.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med legen umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt «blodforgiftning») er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem inkludert dødelig utfall), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer) eller svært sjeldne (toksisk epidermal nekrolyse, kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer), men er svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for MicardisPlus.

Mulige bivirkninger av MicardisPlus:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestesier), følelse av å rotere (vertigo), rask hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørrehet, gass i magen, rygg smerter, muskelspasmer, muskelsmerter, erekttil dysfunksjon (manglende evne til å få og opprettholde ereksjon), brystmerter, forhøyede urinsyreverdier i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Betennelse i luftveiene til lungene (bronkitt), sår hals, bihulebetennelse, forhøyede verdier av urinsyre, lave natriumverdier, følelse av tristhet (depresjon), innsovningsproblemer (insomnia), søvnforstyrrelser, synsforstyrrelser, tåkesyn, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet (dyspepsi), kvalme (oppkast), betennelse i magesekkens slimhinne (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svette, elveblest (urtikaria), leddsmerter (artralgi) og smerter i ekstremiteter (beinsmerter), muskelkramper, aktivering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom der kroppens immunsystem angriper kroppen og som fører

til leddsmerter, hudutslett og feber), influensalignende sykdom, smerte, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer eller kreatininfosfokinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for MicardisPlus, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, urinblærebetennelse, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), lavt blodsukker (hos diabetes pasienter), søvnighet, urolig mage, eksem, legemiddelutløst utslett, toksisk huderupsjon, senesmerter (symptomer som ligner på senebetennelse), redusert hemoglobin (et blodprotein).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

Intestinalt angioødem: en hevelse eller opphovning av tarmen som gir symptomer som magesmerter, kvalme, oppkast og diaré er rapportert etter bruk med lignende legemidler.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme som foreløpig ikke er kjent.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid, er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Forhøyede nivåer av fett i blodet.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet, nedsatt appetitt.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Akutt nyresvikt.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni) med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, høyt blodsukkernivå, hodepine, ubehag i magen, gulfarging av hud eller øyne (gulstøt), for mye gallestoffer i blodet (kolestase), lysfølsomhetsreaksjon, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod hos pasienter med diabetes mellitus, sukker i urinen (glukosuri).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Unormal nedbrytning av røde blodceller (hemolytisk anemi), benmarg som ikke fungerer som den skal, reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni, agranulocytose), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet), økt pH grunnet lavt nivå av klorid i blodet (forstyrret syre-base-balanse, hypokloremisk alkalose), akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring), betennelse i bukspyttkjertelen, lupus-lignende syndrom (en tilstand som

ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), blodcellemangel (aplastisk anemi), nedsatt syn og øyesmerter (mulig tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, nedsatt nyrefunksjon.

Lave natriumverdier ledsaget av symptomer knyttet til hjernen eller nervene (kvalme, stadig verre desorientering, mangel på interesse eller energi) forekommer i isolerte tilfeller.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MicardisPlus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. MicardisPlus-tabletten skal tas ut av den forseglede blisterpakningen rett før bruk.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Du trenger ikke foreta deg noe hvis dette skulle forekomme.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MicardisPlus

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K25, gult jernoksid (E172), natriumhydroksid, natriumstivelseglykolat (type A), sorbitol (E420).

Hvordan MicardisPlus ser ut og innholdet i pakningen

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletter er gule og hvite, avlange, tosijktstabletter preget med firmalogo og kode «H9».

MicardisPlus finnes i blisterpakninger à 14, 28, 56 eller 98 tabletter, eller endoseblisterpakning à 28 × 1, 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

og

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

og

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 București
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.