

**Micardis®****M R F****Boehringer Ingelheim**

Tablett 20 mg

(Tillhandahålls ej) (Vit rund tablett märkt med koden 50H på ena sidan och företagslogo på den andra sidan)

Angiotensin II-receptorblockerare

**Aktiv substans:**

Telmisartan

**ATC-kod:**

C09CA07

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Micardis®** tablett 20 mg, 40 mg och 80 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 04/2025.*

**Indikationer**Hypertoni

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

## Kardiovaskulär prevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos vuxna med:

- etablerad aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare kranskärlssjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom) eller
- typ 2 diabetes mellitus med dokumenterad målorganskada.

## **Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet)
- Gallvägsobstruktion
- Svår leverfunktionsnedsättning

Samtidig användning av Micardis och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

## **Dosering**

### Dosering

#### *Behandling av essentiell hypertoni*

Den vanliga effektiva dosen är 40 mg en gång dagligen. Vissa patienter kan ha effekt redan av en daglig dos på 20 mg. Hos patienter som inte uppnår målblodtrycket kan dosen telmisartan ökas till maximalt 80 mg en gång dagligen. Vid överväganden beträffande dosökning är det viktigt att komma ihåg att maximal

antihypertensiv effekt vanligen uppnås 4 till 8 veckor efter initiering av behandlingen (se avsnitt Farmakodynamik). Alternativt kan telmisartan användas i kombination med ett tiaziddiuretikum t.ex. hydroklortiazid, som har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med telmisartan.

### *Kardiovaskulär prevention*

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång dagligen. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva för att reducera kardiovaskulär morbiditet.

När behandling med telmisartan för att reducera den kardiovaskulära morbiditeten påbörjas, rekommenderas noggrann övervakning av blodtrycket och vid behov kan justering av läkemedel som sänker blodtrycket behövas.

### *Äldre*

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

### *Nedsatt njurfunktion*

Erfarenheten är begränsad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys. En lägre startdos på 20 mg rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ingen dosjustering krävs för patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Telmisartan elimineras inte från blodet vid hemofiltration och är inte dialyserbart.

### *Nedsatt leverfunktion*

Micardis är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer).

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Micardis för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringsätt

Telmisartan tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör sväljas hela med vätska, med eller utan föda.

### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Telmisartan bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tablettens hygroskopiska egenskaper.

Tabletterna bör tas ur blistret strax före administrering (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

## **Varningar och försiktighet**

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl

dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

### Nedsatt leverfunktion

Micardis ska inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer) eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan.

Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan. Micardis ska användas med försiktighet till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion.

### Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för svår hypotoni och nedsatt njurfunktion när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När Micardis används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden övervakning av kalium- och kreatininnivåerna i serum. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Micardis till patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Telmisartan elimineras inte från blodet vid hemofiltration och är inte dialyserbart.

## Patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi

Symtomgivande hypotoni, särskilt efter den första dosen av Micardis, kan uppkomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. exempelvis höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Micardis inleds. Hyponatremi och hypovolemi ska korrigeras före behandling med Micardis.

## Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under frekvent, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

## Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex.

patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system, såsom telmisartan, förknippats med akut hypotoni, hyperazotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt Biverkningar).

### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar generellt inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Användning av telmisartan rekommenderas därför inte.

### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

### Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika

Hos dessa patienter kan hypoglykemi uppkomma under behandling med telmisartan. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

### Hyperkalemi

Behandling med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan orsaka hyperkalemi.

Hos äldre, patienter med nedsatt njurfunktion, diabetespatienter, hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som ökar kaliumnivån och/eller med tillstötande händelser kan hyperkalemi vara fatal.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet övervägs, ska nytta/risk-kvoten utvärderas. De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år)
- Samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och/eller kaliumtillskott. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Tillstötande händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtsvikt, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t.ex. infektionssjukdom), cellulär lys (t.ex. akut ischemi i arm eller ben, rabdomyolys, långvarigt trauma).

Nivåerna av serumkalium bör övervakas noga hos riskpatienter (se avsnitt Interaktioner).

### Etniska skillnader

Som observerats för ACE-hämmare har telmisartan och andra angiotensin II-receptorblockerare mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos färgade än hos icke-färgade,



troligen p.g.a. högre prevalens av låga reninnivåer hos färgade personer med hypertoni.

### Ischemisk hjärtsjukdom

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

### Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorblockerare (se avsnitt Biverkningar). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorblockerare. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med telmisartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

### Sorbitol

#### *Micardis 20 mg tabletter*

Micardis 20 mg tabletter innehåller 84,32 mg sorbitol per tablett.

#### *Micardis 40 mg tabletter*

Micardis 40 mg tabletter innehåller 168,64 mg sorbitol per tablett.

#### *Micardis 80 mg tabletter*

Micardis 80 mg tabletter innehåller 337,28 mg sorbitol per tablett. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

## Natrium

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

## **Interaktioner**

### Digoxin

När telmisartan administrerades samtidigt med digoxin observerades ökning av medianvärdet för maximal plasmakoncentration (49%) samt för dalvärdeskoncentration (20%) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna övervakas så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

Liksom med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan telmisartan utlösa hyperkalemi (se avsnitt Varningar och försiktighet). Risken kan öka vid kombination med andra läkemedel som också kan orsaka hyperkalemi (saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorblockerare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim).

Uppkomsten av hyperkalemi är beroende av associerade riskfaktorer. Risken ökar vid användning av ovan nämnda

kombinationer. Risken är särskilt hög vid kombination med kaliumsparande diuretika och samtidig behandling med saltersättningsmedel som innehåller kalium. En kombination med t.ex.

ACE-hämmare eller NSAID-läkemedel leder till en lägre risk förutsatt att varningar och försiktighetsåtgärder följs noga.

Samtidig behandling rekommenderas inte.

### Kaliumsparande diuretika eller kaliumtillskott

Angiotensin II-receptorblockerare, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som orsakas av diuretika. Kaliumsparande diuretika t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad p.g.a. dokumenterad hypokalemi ska den ske med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium.

### Litium

Reversibla ökning av litiumkoncentration i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare och med angiotensin II-receptorblockerare, inklusive telmisartan. Om kombinationen är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåer i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet.

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID-läkemedel (d.v.s. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorblockerare. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie med samtidig tillförelse av telmisartan och ramipril ökade  $AUC_{0-24}$  och  $C_{max}$  av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika, såsom furosemid (loopdiuretikum) och hydroklortiazid (tiaziddiuretikum), kan leda till minskad volym och risk för hypotoni vid initiering av behandling med telmisartan.

Att ta hänsyn till vid samtidig behandling.

### Andra antihypertensiva läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Baserat på deras farmakologiska egenskaper kan följande läkemedel förväntas potentiera de hypotensiva effekterna av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin.

Dessutom kan ortostatisk hypotension förstärkas av alkohol, barbiturater, narkotiska eller antidepressiva medel.

### Kortikosteroider (systemisk tillförsel)

Minskad antihypertensiv effekt.

## **Graviditet**

Angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Det finns inga adekvata data från användningen av Micardis till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

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

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

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

## **Amning**

Eftersom det saknas information om användning av Micardis under amning, rekommenderas inte Micardis utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

Vid framförande av fordon och användning av maskiner ska man ta hänsyn till att antihypertensiva läkemedel, såsom Micardis, kan orsaka synkope eller yrsel.

## **Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar inkluderar anafylaktisk reaktion och angioödem vilka kan uppkomma i sällsynta fall ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), och akut njursvikt.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan var vanligen jämförbar med placebo (41,4 % jämfört med 43,9 %) i kontrollerade studier hos patienter som behandlades för hypertoni. Frekvensen av biverkningar var inte dosrelaterad och visade ingen korrelation med kön, ålder eller etnicitet.

Säkerhetsprofilen för telmisartan hos patienter som behandlades för reduktion av kardiovaskulär morbiditet överensstämde med den hos hypertensiva patienter.

Biverkningar som listas nedan har samlats in från kontrollerade kliniska studier hos patienter som behandlats för hypertoni och från rapporter efter marknadsintroduktion. Listan omfattar också allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen i tre kliniska långtidsstudier som inkluderade 21 642 patienter som behandlades med telmisartan i upp till sex år för reduktion av kardiovaskulär morbiditet.

### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna har sorterats under frekvensrubriker med följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### **Infektioner och infestationer**

Mindre vanliga:	Urinvägsinfektioner, cystit, övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinusit
Sällsynta:	Sepsis inklusive med fatal utgång 1

#### **Blodet och lymfsystemet**

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni

#### **Immunsystemet**

Sällsynta:	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
------------	--

#### **Metabolism och nutrition**



Mindre vanliga: Hyperkalemi  
Sällsynta: Hypoglykemi (hos diabetespatienter), hyponatremi

### **Psykiska störningar**

Mindre vanliga: Sömlöshet, depression  
Sällsynta: Ångest

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mindre vanliga: Synkope  
Sällsynta: Somnolens

### **Ögon**

Sällsynta: Synnedsättning

### **Öron och balansorgan**

Mindre vanliga: Yrsel

### **Hjärtat**

Mindre vanliga: Bradykardi  
Sällsynta: Takykardi

### **Blodkärl**

Mindre vanliga: Hypotoni<sup>2</sup>, ortostatisk hypotension

### **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Mindre vanliga: Dyspné, hosta  
Mycket sällsynta: Interstitiell lungsjukdom<sup>4</sup>

### **Magtarmkanalen**

Mindre vanliga: Magsmärta, diarré, dyspepsi, gasbildning, kräkningar  
Sällsynta: Muntorrhet, bukobehag, förändrad smakupplevelse (dysgeusi)

### **Lever och gallvägar**

Sällsynta: Avvikande  
leverfunktion/leversjukdom<sup>3</sup>

### **Hud och subkutan vävnad**

Mindre vanliga: Pruritus, hyperhidros, hudutslag  
Sällsynta: Angioödem (inklusive fatal utgång), eksem, erytem, urtikaria, läkemedelsutslag, toxiska hudutslag

### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Mindre vanliga: Ryggsmärtor (t ex ischias), muskelkramp, myalgi  
Sällsynta: Artralgi, smärta i extremiteterna, smärta i senor (symtom som liknar seninflammation)

### **Njurar och urinvägar**

Mindre vanliga: Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njurskada)

### **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

Mindre vanliga: Bröstmärtor, asteni (svaghet)  
Sällsynta: Influensaliknande sjukdom

### **Undersökningar**

Mindre vanliga: Ökat kreatinin i blod  
Sällsynta: Minskat hemoglobin, ökad urinsyra i blod, ökade leverenzymmer, ökat kreatinfosfokinas i blod

1, 2, 3, 4: för ytterligare beskrivning, se avsnittet "*Beskrivning av utvalda biverkningar*"

### Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Sepsis*

I ProFESS-studien observerades en ökad incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo.

Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt Farmakodynamik).

### *Hypotoni*

Denna biverkan har rapporterats som vanlig för patienter med blodtrycket under kontroll och som utöver standardbehandling behandlats med telmisartan för att reducera kardiovaskulär morbiditet.

### *Avvikande leverfunktion/leversjukdom*

De flesta fall av avvikande leverfunktion/leversjukdom efter marknadsintroduktion uppkom hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

### *Interstitiell lungsjukdom*

Fall av interstitiell lungsjukdom som har ett tidsmässigt samband med intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktion. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

### *Intestinalt angioödem*

Intestinalt angioödem har rapporterats efter användning av angiotensin II-receptorblockerare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).  
Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Det finns begränsad information beträffande överdosering hos människa.

### Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering med telmisartan var hypotoni och takykardi; även bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har rapporterats.

### Hantering

Telmisartan elimineras inte vid hemofiltration och är inte dialyserbart. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering.

Serumelektrolyter och kreatinin ska övervakas ofta. Om hypotoni uppträder ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

## **Farmakodynamik**

### Verkningsmekanism

Telmisartan är en oral aktiv och specifik angiotensin II-receptor -(typ AT<sub>1</sub>)-blockerare. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe på AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen aktivitet som partiell agonist vid AT<sub>1</sub>-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT<sub>1</sub>-receptorn.

Bindningen är långvarig. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT<sub>2</sub> och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd och inte heller effekten av deras eventuella överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteronnivåer. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och blockerar inte jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Således förväntas ingen potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

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

### Klinisk effekt och säkerhet

### *Behandling av essentiell hypertoni*

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och bibehålls under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår konstant under 24 timmar efter dosering, vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar, inkluderat de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde konsekvent ligger över 80 % efter intag av 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en tydlig trend mellan telmisartandosen och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. I detta avseende är data för det diastoliska blodtrycket (DBT) inkonsekventa.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan både systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka pulsfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva effekt har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

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

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

### *Kardiovaskulär prevention*

**ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** jämförde effekten av telmisartan, ramipril och kombinationen av telmisartan och ramipril på kardiovaskulära parametrar hos 25 620 patienter 55 år eller äldre med anamnes på kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer vaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes mellitus med tecken på målorganskada (t.ex. retinopati, vänsterkammarrhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), d.v.s. en population med risk för kardiovaskulära händelser.

Patienterna randomiserades till en av de tre behandlingsgrupperna: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) och följdes upp under i genomsnitt 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en likartad effekt som ramipril beträffande reduktion av primärt kombinerat effektmått som bestod av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Incidensen av primärt effektmått var likartad i telmisartan- (16,7 %) och ramiprilgruppen (16,5 %). Riskkvoten för telmisartan jämfört med ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93-1,10, p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal

på 1,13). Mortalitet oavsett orsak var 11,6 % resp. 11,8% hos patienter som behandlades med telmisartan respektive ramipril.

Telmisartan visade sig vara lika effektivt som ramipril beträffande på förhand definierat sekundärt kombinerat effektmått bestående av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,99 (97,5 % KI 0,90-1,08, p (non-inferiority) = 0,0004]. Detta var primärt effektmått i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), i vilken effekten av ramipril jämfört med placebo undersöktes.

I TRANSCEND-studien randomiserades patienter som inte tolererade ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET till telmisartan 80 mg (n = 2 954) eller placebo (n = 2 972), båda som tillägg till standardbehandling. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidensen av primärt kombinerat effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt) noterades [15,7 % i telmisartangruppen och 17,0 % i placebogruppen med en riskkvot på 0,92 (95 % KI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Studien visade en fördel för telmisartan jämfört med placebo beträffande på förhand definierat sekundärt kombinerat effektmått med kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,87 (95 % KI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på fördelar beträffande kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03, 95 % KI 0,85-1,24).



Hosta och angioödem förekom mer sällan hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades oftare med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan och ramipril ledde inte till ytterligare fördelar jämfört med ramipril eller telmisartan ensamt.

Kardiovaskulär mortalitet och mortalitet oavsett orsak förekom i högre antal med kombinationen. Dessutom noterades signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotoni och synkope i kombinationsgruppen. Av den anledningen rekommenderas inte användning av en kombination av telmisartan och ramipril till denna population.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (95 % KI 1,00-2,06)]; incidensen av fatal sepsis var förhöjd hos patienter som tog telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter som tog placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % KI 1,14-3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

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

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

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Micardis för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Den blodtryckssänkande effekten av två doser telmisartan utvärderades hos 76 hypertensiva, kraftigt överviktiga patienter i åldern 6 till < 18 år (kroppsvikt  $\geq$  20 kg och  $\leq$  120 kg, medel 74,6 kg) efter intag av telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandlade) eller 2 mg/kg (n = 31 behandlade) under en 4-veckors behandlingsperiod. Vid inklusion var förekomst av sekundär hypertoni inte undersökt. Hos några av de undersökta patienterna var de använda doserna högre än vad som rekommenderas för behandling av hypertoni hos den vuxna populationen, med en daglig dos jämförbar med 160 mg, vilket har testats hos vuxna. Efter justering för effekten av åldersgrupp var genomsnittlig sänkning av systoliskt blodtryck från baslinjen (primärt mål) -14,5 (1,7) mmHg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mmHg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebogruppen. Förändringen från baslinjen för det justerade diastoliska blodtrycket var -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg respektive -3,5 (2,1) mmHg. Förändringen var dosberoende. Säkerhetsdata från den aktuella studien, med patienter i åldern 6 till < 18 år föreföll generellt jämförbara med de som observerats hos vuxna. Säkerheten vid långtidsbehandling med telmisartan hos barn och ungdomar utvärderades inte.

En ökning av eosinofiler som rapporterades i den aktuella patientpopulationen har inte registrerats för vuxna. Dess kliniska signifikans och relevans är okänd.

Utifrån dessa kliniska data går det inte att dra några slutsatser avseende effekt och säkerhet för telmisartan hos hypertensiva pediatrika patienter.

# Farmakokinetik

## Absorption

Absorptionen av telmisartan sker snabbt även om den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda varierar minskningen i ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan ( $AUC_{0-\infty}$ ) för telmisartan från ca 6 % (40 mg) till ca 19 % (160 mg). Tre timmar efter administrering är plasmakoncentrationen likartad oavsett om telmisartan intagits med eller utan föda.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivåer.  $C_{max}$  och i mindre utsträckning AUC ökar oproportionellt vid doser över 40 mg.

## Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ( $V_{dss}$ ) är ungefär 500 l.

## Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till glukuroniden av modersubstansen. Konjugatet har inte uppvisat någon farmakologisk aktivitet.

## Eliminering

Telmisartan uppvisar biexponentiell nedbrytningskinetik med en terminal halveringstid för elimineringen på > 20 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) samt i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan (AUC) ökar oproportionellt med dos. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering när telmisartan tas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationen var högre hos kvinnor än män, men detta hade ingen relevant inverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) administrering utsöndras telmisartan nästan enbart via faeces, i huvudsak som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är < 1 % av dosen. Totalt plasmaclearance,  $Cl_{\text{tot}}$ , är högt (ca 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (ca 1 500 ml/min).

## Pediatrisk population

Farmakokinetiken för två doser av telmisartan utvärderades som sekundärt mål hos hypertensiva patienter (n = 57) i åldern 6 till < 18 år efter intag av telmisartan 1 mg/kg eller 2 mg/kg under en fyraveckors behandlingsperiod. Farmakokinetiska mål inkluderade bestämning av steady state för telmisartan hos barn och ungdomar och undersökning av åldersrelaterade skillnader. Även om studien var för liten för en meningsfull utvärdering av farmakokinetiken hos barn under 12 års ålder är resultaten generellt i överensstämmelse med resultaten hos vuxna och bekräftar telmisartans icke-linjäritet, framförallt för  $C_{\max}$ .

## Kön

Skillnader i plasmakoncentrationer har observerats;  $C_{\max}$  och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor än hos män.

## Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte mellan äldre och de som är under 65 år.

## Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med milt till måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion har en dubbling av plasmakoncentrationen observerats. Dock har lägre plasmakoncentrationer observerats hos patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys. Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan inte elimineras genom dialys.

Halveringstiden för elimineringsfasen förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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

## **Prekliniska uppgifter**

I prekliniska säkerhetsstudier orsakade doser som motsvarade exponering jämförbar med den i det kliniskt terapeutiska området en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar av renal hemodynamik (ökat

urea och kreatinin) samt ökat serumkalium hos normotensiva djur. Hos hund sågs renal tubulär dilatation och atrofi. Hos såväl råttor som hund sågs skador (erosion, sår och inflammation) på magsäcksslemhinnan. Dessa oönskade effekter, som orsakas av den farmakologiska effekten och är kända från prekliniska studier med både ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare, kunde förhindras genom tillägg av oral koksaltlösning.

Hos båda arterna sågs ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi av renala juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar, som också är en klasseffekt för ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare, tycks inte ha klinisk signifikans.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjd ögonöppning.

Man fann inga bevis för mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet vid in vitro-studier och inga tecken på karcinogenicitet hos råttor och mus.

Inga effekter av telmisartan på fertilitet hos hanar och honor observerades.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Micardis 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg telmisartan.

Micardis 40 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan.

### Micardis 80 mg tabletter

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje 20 mg tablett innehåller 84 mg sorbitol (E420).

Varje 40 mg tablett innehåller 169 mg sorbitol (E420).

Varje 80 mg tablett innehåller 338 mg sorbitol (E420).

## **Förteckning över hjälpämnen**

Povidon (K25)

Meglumin

Natriumhydroxid

Sorbitol (E420)

Magnesiumstearat

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

### *Telmisartan*

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

Nedbrytning: Telmisartan är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Telmisartan har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**



## Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

$$(100 - R) = 0.0099 \mu\text{g/L}$$

Where:

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

R = 0 % removal rate.

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

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

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

## Predicted No Effect Concentration (PNEC)

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

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

Algae (Green algae, Desmodesmus subspicatus) (OECD 201, GLP) (Ref.II):

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

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

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

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

Crustacean (Water flea, Daphnia magna):

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

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

NOEC 48h (mortality)= 5.4 mg/L

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

NOEC 21d (mortality)= 1.2 mg/L

LOEC 21d (mortality)= 3.9 mg/L

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

Acute toxicity

LC50 96h (mortality)= 3.74 mg/L

NOEC 96h (mortality)= 1.92 mg/L

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

Chronic toxicity (OECD 210)

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

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

Other ecotoxicity data

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

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

### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

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

### **Degradation**

Biotic degradation

Ready degradability:

In a 28d ready biodegradability study in accordance with FDA TAD 3.11 (GLP) 7% biodegradation of Telmisartan was observed

(Ref.IX). Based on these data Telmisartan is not readily biodegradable.

Inherent degradability:

No data on inherent biodegradability.

Simulation studies:

In an OECD 308 study (GLP), (Ref.X), dissipation rates (DT50) were determined in two aquatic freshwater systems (river and pond). The parent substance rapidly dissipated from the water phase to the sediment of both systems. It decreased from initial levels of 97-98% of the applied radioactivity to 7-9% on day 56 in both systems. Only three very minor metabolites were detected in the water phase, none individually exceeding 2% of applied radioactivity. Up to three very minor metabolites were formed in the sediment, none exceeding 1% of applied in the sediments throughout the study. In the total system, no metabolite accounted for more than 2% of applied radioactivity. The amount of non-extractable radioactivity was low for both test systems with bound residues not accounting for more than 9% and 18% in the river and pond systems, respectively, throughout the study. The mineralization of the test item and the formation of other organic volatiles were insignificant, accounting for <1% or <0.1% of the applied radioactivity, respectively. No half-lives for Telmisartan in the river and pond sediments and total systems were calculated since no or only very low dissipation/degradation of Telmisartan was observed. In conclusion, Telmisartan rapidly dissipated from the water phase by adsorption to the sediment of both systems. Once in the sediment, its degradation proceeds at a very slow rate, mainly via the formation of bound residues. Since T<sub>1/2</sub> is > 120days, Telmisartan is considered persistent in this assay.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

Telmisartan was not readily biodegradable (FDA, TAD 3.11, GLP).

Further, in an OECD Guideline 308 simulation study, Telmisartan was considered persistent. Based on these combined data, Telmisartan is considered “potentially persistent”.

## **Bioaccumulation**

Bioconcentration factor (BCF):

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

Partitioning coefficient:

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

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

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

## **Excretion / metabolism**

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

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

## **References**

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

[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirement](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirement)

II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U04-1580

III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U98-3266

IV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0034-01

V. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U04-1578

VI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0033-01

VII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U98-3265

VIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0200-01

IX. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U98-3273

X. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0032-01

XI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0032-01

XII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U04-1579

XIII. Stangier J, Su CA, Hendriks MG, van Lier JJ, Sollie FA, Oosterhuis B, Jonkman JH (2000). The effect of telmisartan on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 40:1373-9.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

Micardis 20 mg tabletter

3 år

Micardis 40 mg och 80 mg tabletter

4 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktions**

Telmisartan bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tableternas hygroskopiska egenskaper.

Tabletterna bör tas ut ur blistret strax före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

### Micardis 20 mg tabletter

Vita runda tabletter 2,5 mm märkta med koden "50H" på den ena sidan och företagslogo på den andra sidan.

### Micardis 40 mg tabletter

Vita avlånga tabletter 3,8 mm märkta med koden "51H" på den ena sidan och företagslogo på den andra sidan.

### Micardis 80 mg tabletter

Vita avlånga tabletter 4,6 mm märkta med koden "52H" på den ena sidan och företagslogo på den andra sidan.

## Förpackningsinformation

*Tablett 20 mg* (Vit rund tablett märkt med koden 50H på ena sidan och företagslogo på den andra sidan)

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*

*Tablett 40 mg* (vit, avlång tablett märkt med koden 51H på ena sidan och företagslogo på andra sidan)

98 styck kalenderförpackning, 225:61, F

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*

*Tablett 80 mg* (vit avlång tablett märkt med koden 52H på ena sidan och företagslogo på den andra sidan)

98 tablett(er) kalenderförpackning, 267:20, F

28 tablett(er) kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 40 mg

Tablett 80 mg