

## Micardis®

M R F

Boehringer Ingelheim

Tablett 20 mg

(vit, rund, plan, präglad med 50H och företagssymbol, 7,1 x 7,1 mm utan skåra)

Angiotensin II-antagonist

### 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: 05/2018

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## 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 skada på målorgan.

## 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 leverinsufficiens

Samtidig användning av Micardis och produkter 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 dagsdos på 20 mg. Hos patienter som inte uppnår avsett blodtryck kan dosen telmisartan ökas till maximalt 80 mg en gång dagligen. Alternativt kan telmisartan användas i kombination med ett tiaziddiuretikum t ex hydroklortiazid, som har visats ge additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med telmisartan. 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).

#### *Kardiovaskulär prevention*

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång per dag. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva beträffande reduktion av kardiovaskulär morbiditet.

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Erfarenheten är begränsad för 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 mildt till måttligt nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Micardis är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Äldre*

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

#### *Pediatrisk population*

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

Aktuella tillgängliga data beskrivs i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik, men det går inte att ge någon doseringsrekommendation.

### Administreringsätt

Telmisartan tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör tas 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 Hantering, hållbarhet och förvaring).

## **Varningar och försiktighet**

#### *Graviditet*

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister 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-receptorantagonister 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 nedsättning av leverfunktionen (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 hypertension*

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

#### *Njurinsufficiens och njurtransplantation*

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

#### *Intravaskulär hypovolemi*

Symtomgivande hypotoni, särskilt efter den första dosen av Micardis, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga 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-aldosteron-systemet (RAAS)*

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

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

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

#### *Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet*

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system, såsom telmisartan, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt Biverkningar).

#### *Primär aldosteronism*

Patienter med primär aldosteronism svarar inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med 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 stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### *Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika*

Hos dessa patienter kan hypoglykemi inträffa 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-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi. Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter, hos patienter som behandlas med läkemedel som ökar kaliumnivån och/eller med samtidiga händelser, kan hyperkalemi vara fatal.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-systemet övervägs, ska nytta-risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njurinsufficiens, ålder (>70 år)
- Samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, NSAID-läkemedel (inkl. COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t ex infektionssjukdom), cellulär lys (t ex akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

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

#### *Sorbitol*

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E 420). Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Micardis: fruktosintolerans.

#### *Etniska skillnader*

Telmisartan har liksom andra angiotensin-II-receptorantagonister mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos färgade än hos icke färgade, troligen pga av högre prevalens för låga reninnivåer hos färgade hypertoniker.

#### *Övrigt*

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.

## Interaktioner

### *Digoxin*

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

Liksom med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, 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-receptorantagonister, NSAID-läkemedel inkl. COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim).

Förekomsten av hyperkalemi är beroende av samtidiga 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-preparat leder till en lägre risk förutsatt att varningar och försiktighetsmått följs noga.

### ***Samtidig behandling rekommenderas inte***

#### *Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement*

Angiotensin-II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som orsakas av diuretika. Kaliumsparande diuretika t ex spironolaktin, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga dokumenterad hypokalemi, ska den användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

#### *Litium*

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare och med angiotensin-II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

### ***Samtidig användning kräver försiktighet***

#### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel*

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptorantagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie med samtidig tillförsel 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 hypotension 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 behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

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

Baserat på farmakologiska egenskaper hos följande läkemedel förväntas de potentiera den hypotensiva effekterna av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: Baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förstärkas av alkohol, barbiturater, narkotiska och antidepressiva medel.

#### *Kortikosteroider (systemisk tillförsel)*

Minskad antihypertensiv effekt.

## **Graviditet**

Kategori D.

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

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorantagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister 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-receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

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

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

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

## **Amning**

Grupp IVa.

Eftersom ingen information angående användning av Micardis under amning finns, rekommenderas inte Micardis utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil 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 yrsel och dåsighet.

## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

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

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades vid behandling med telmisartan (41,4%) var vanligen jämförbar med placebo (41,4 % jämfört med 43,9%) i kontrollerade studier hos patienter som behandlades för hypertoni. Frekvensen av biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras. Säkerhetsprofilen för telmisartan hos patienter som behandlades för reduktion av kardiovaskulär morbiditet överensstämde med den hos hypertensiva patienter.

Biverkningar som listas nedan har rapporterats från kontrollerade kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension och från rapporter efter att läkemedlet godkänts för försäljning. 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 enligt frekvens i följande kategorier:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### **Infektioner och infestationer**

Mindre vanliga:

Urinvägsinfektioner inklusive cystit, övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit

Sällsynta:

Sepsis även med fatal utgång<sup>1</sup>

### **Blodet och lymfsystemet**

Mindre vanliga:

Anemi

Sällsynta:

Eosinofili, trombocytopeni

### **Immunsystemet**

Sällsynta:

Anafylaktisk reaktion, överkänslighet

### **Metabolism och nutrition**

Mindre vanliga:

Hyperkalemi

Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga:	Sömlöshet, depression
Sällsynta:	Ångest
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mindre vanliga:	Synkope
Sällsynta:	Somnolens
<b>Ögon</b>	
Sällsynta:	Synstörningar
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga:	Yrsel
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	Bradykardi
Sällsynta:	Takykardi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga:	Hypotension <sup>2</sup> , ortostatisk hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom <sup>4</sup>
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga:	Magsmärta, diarré, dyspepsi, uppkördhet, kräkningar
Sällsynta:	Muntorrhet, orolig mage, förändrad smakupplevelse (dysgeusi)
<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta:	Avvikande leverfunktion/leversjukdom <sup>3</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga:	Pruritus, hyperhidros, hudutslag
Sällsynta:	Angioödem (även med dödlig utgång), eksem, erythem, urtikaria, hudutslag pga läkemedel, toxiska hudutslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga:	Ryggsmärtor (t ex sciatica), muskelkramp, myalgi
Sällsynta:	Artralgi, smärta i extremiteterna, smärta i senor (symtom som liknar seninflammation)
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga:	Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga:	Bröstsmärtor, asteni (svaghet)
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga:	Ökat kreatinin i blod
Sällsynta:	Minskat hemoglobin, ökad urinsyra i blod, ökade leverenzzymer, ökat kreatinfosfokinas i blod

1, 2, 3, 4: för ytterligare beskrivning se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*



## **Beskrivning av vissa biverkningar**

### *Sepsis*

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens 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).

### *Hypotension*

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*

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

### *Interstitiell lungsjukdom*

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

### *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, [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 ej vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

## **Farmakodynamik**

### *Verkningsmekanism*

Telmisartan är, oralt given, en aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(Typ AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering

av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade negativa effekter.

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

### *Klinisk effekt och säkerhet*

#### *Behandling av essentiell hypertoni*

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

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Det finns ett samband mellan telmisartan-dosen och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. Ett sådant samband finns ej visat för det diastoliska blodtrycket (DBT).

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. 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 flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

#### *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 organskada i målorganet (t ex retinopati, vänsterkammarmhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), dvs 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 primär kombinerad endpoint som bestod av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt. Incidensen av primär endpoint var likartad i telmisartan- (16,7%) och ramipril-gruppen (16,5%). Riskkvoten för telmisartan jämfört med ramipril var 1,01 (97,5 % konfidensintervall 0,93 - 1,10, p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Mortalitet av alla orsaker var 11,6% resp. 11,8% hos patienter som behandlades med telmisartan resp. ramipril.

Telmisartan visade en effekt likartad ramiprils beträffande fördefinierad sekundär kombinerad endpoint bestående av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,99 (97,5% konfidensintervall 0,90 - 1,08, p (non-inferiority) = 0,0004]. Detta var primär endpoint 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 statistisk skillnad i incidensen av primär kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt) noterades [15,7% i telmisartangruppen och 17,0% i placebogrupper med en riskkvot på 0,92 (95% konfidensintervall 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Studien visade en fördel för telmisartan jämfört med placebo med avseende på förhandsdefinierad sekundär kombinerad endpoint med kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,87 (95% konfidensintervall 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på vinster beträffande kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03, 95% konfidensintervall 0,85 - 1,24).

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

Kombinationen av telmisartan och ramipril ledde inte till ytterligare fördelar jämfört med ramipril eller telmisartan enbart. Kardiovaskulär mortalitet och mortalitet oavsett orsak förekom i högre antal med kombinationen. Dessutom noterades signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och synkope i kombinationsgruppen. Av den anledningen rekommenderas inte användning av en kombination av telmisartan och ramipril i denna population.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) inkluderande patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00 - 2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 - 3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk population*

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

Den blodtryckssänkande effekten av två doser telmisartan utvärderades i 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 i vuxenpopulationen, med en daglig dos jämförbar med 160 mg, vilket har testats hos vuxna. Efter justering för effekten av ålder var genomsnittlig sänkning av systoliskt blodtryck från baslinjen (primärvariabel) -14,5 (1,7) mm Hg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mm Hg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebogruppen. Förändringen från baslinjen för det justerade diastoliska blodtrycket var -8,5 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mmHG respektive -3,5 (2,1) mm Hg. Förändringen var dosberoende. Säkerhetsdata från den aktuella studien, med patienter i åldern 6 till <18 år, föreföll generellt jämförbara med vad som observerats hos vuxna. Säkerheten vid långtidsbehandling med telmisartan hos barn och ungdomar utvärderades inte. En ökning i eosinofiler, vilket inte har rapporterats för vuxna, rapporterades i den aktuella patientpopulationen. 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 dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

### *Linjäritet/lcke-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 av moderssubstansen med glukuronider. Konjugatet har inte uppvisat någon farmakologisk aktivitet.

### *Eliminering*

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

Efter oral (och intravenös) tillförelse elimineras telmisartan nästan enbart via faeces, i huvudsak som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är <1% av dosen. Totalt plasmaclearance,  $Cl_{tot}$ , är högt (ca 1000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (ca 1500 ml/min).

#### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för två olika doser telmisartan utvärderades som sekundärt syfte 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 variabler inkluderade bestämning av telmisartan-steady state 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  $C_{max}$ .

#### *Genus*

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 mild till måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion har en dubbling av plasmakoncentrationen observerats. Dock har lägre plasmakoncentrationer observerats hos patienter med njurinsufficiens som behandlas med dialys. Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner hos njurinsufficianta patienter och kan inte elimineras genom dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen förändras inte hos patienter med njurinsufficiens.

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

## **Prekliniska uppgifter**

I prekliniska säkerhetsstudier gav doser som motsvarade exponering jämförbar med den i det kliniskt terapeutiska området en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat urea och kreatinin) samt ökat serumkalium hos normotensiva djur. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. 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-receptorantagonister, kunde förhindras genom tillägg av oralt given koksaltlösning.

Hos bägge species sågs ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi av den juxtaglomerulära apparaten. Dessa förändringar, som också är klasseffekter för ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, tycks inte ha klinisk signifikans.

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

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

## 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 (E 420).

Varje 40 mg tablett innehåller 169 mg sorbitol (E 420).

Varje 80 mg tablett innehåller 338 mg sorbitol (E 420).

### 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.013 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 87.9 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS Health).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

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)**

PNEC = 49 µg/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):

EC50 72h (growth rate) = 9.88 mg/L

NOEC 72h (growth rate) = 0.49 mg/L

EC50 72h (biomass) = 1.75 mg/L

NOEC 72h (biomass) = 0.25 mg/L

Crustacean (Water flea, *Daphnia magna*):

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

EC50 48h (mortality)= 18 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 = 0.013/49 = 2.7 x 10<sup>-4</sup>, i.e. PEC/PNEC ≤ 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 > 120 days, 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 glucuronide was detected in plasma, only unchanged drug was identified in the feces (Ref.XIII).

#### References

- I. European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r10\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf)
- 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 destruktion

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Tablett 20 mg* (vit, rund, plan, präglad med 50H och företagssymbol, 7,1 x 7,1 mm utan skåra)

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Tablett 40 mg* (vit, avlång, svagt kupad, präglad med 51H och företagssymbol, 5,9 x 12,1 mm utan skåra)

98 styck kalenderförpackning, 221:30, F

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Tablett 80 mg* (vit, avlång, svagt kupad, präglad med 52H och företagssymbol, 8,0 x 16,4 mm utan skåra)

98 tablett(er) kalenderförpackning, 262:69, F

28 tablett(er) kalenderförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 20 mg

Tablett 40 mg

Tablett 80 mg