

8. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28334

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

40 mg/12,5 mg

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

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver tablet indeholder 57 mg lactose (som monohydrat) og 147,04 mg sorbitol (E420).

80 mg/12,5 mg

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

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver tablet indeholder 114 mg lactose (som monohydrat) og 294,08 mg sorbitol (E420).

80 mg/25 mg

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver tablet indeholder 114 mg lactose (som monohydrat) og 294,08 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

40 mg/12,5 mg

Dobbeltlaget, hvælvet, oval tablet, hvid til næsten hvid eller svagt lyserød på den ene side og lyserød marmoreret på den anden side, med tabletdimensioner 15 mm×7 mm.

80 mg/12,5 mg

Dobbeltlaget, hvælvet, oval tablet, hvid til næsten hvid eller svagt lyserød på den ene side og lyserød marmoreret på den anden side, med tabletdimensioner 18 mm×9 mm.

80 mg/25 mg

Dobbeltlaget, hvælvet, oval tablet, hvid til gullig på den ene side og gult marmoreret på den anden side, med tabletdimensioner 18 mm×9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension.

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

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

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" bør tages af patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 40 mg/12,5 mg en gang daglig er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan 40 mg.

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 80 mg/12,5 mg en gang daglig er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan 80 mg.

80 mg/25 mg

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 80 mg/25 mg en gang daglig er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 80 mg/12,5 mg eller til patienter, som tidligere er stabiliseret med telmisartan og hydrochlorthiazid hver for sig.

*Nedsat nyrefunktion*

Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør dosis ikke overskride Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 40 mg/12,5 mg en gang daglig. Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" må ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka"’s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" tabletter administreres oralt en gang daglig med væske, med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for andre derivater af sulphonamid (hydrochlorthiazid er et sulphonamidderivat)
* Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion.
* Svært nedsat leverfunktion.
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).
* Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA’er) bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIRA’er anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet konstateres, bør behandling med AIIRA’er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" bør ikke gives til patienter med kolestase, biliære obstruktive sygdomme eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles med galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

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

Renovaskulær hypertension

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

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

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

Intravaskulær hypovolæmi

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

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

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

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

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

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

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brug af Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka".

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Metaboliske og endokrine virkninger

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

Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiaziddiuretikabehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den dosis thiazid á 12,5 mg, som findes i Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka". Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthritis urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen

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

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

*Hypokaliæmi*

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

*Hyperkaliæmi*

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

*Hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose*

Der er intet, der tyder på, at Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" kan reducere eller forhindre diuretika forårsaget hyponatriæmi. Kloridmangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

*Hypercalciæmi*

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

*Hypomagnesiæmi*

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

Lactosemonohydrat, sorbitol og natrium

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 40 mg/12,5 mg indeholder 147,04 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 29,8 kg. Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 80 mg/12,5 mg og Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" 80 mg/25 mg indeholder 294,08 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 58,8 kg. Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig. Patienter, der vejer 58,8 kg eller derunder med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

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

Etniske forskelle

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

Andet

Som ved andre antihypertensiva kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieeinfarkt eller apopleksi (slagtilfælde).

Generelt

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

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

Choroidal effusion, akut nærsynethed og sekundært snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der kan resultere i choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis indenfor få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af lægemidlet. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan være kendt sulfonamid- eller penicillinallergi.

Non-melanom hudkræft

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

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

Akut respiratorisk toksicitet

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lithium

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

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salicylsyre og derivater).

Hvis disse stoffer gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kaliumplasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge hydrochlorthiazids påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

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

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

Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" anvendes sammen med lægemidler, hvis effekt påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika) bør serumkalium og EKG monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående "torsades de pointes"-inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika), hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- klasse 1a-antiarytmika, (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)

- klasse 3-antiarytmika, (f.eks. amiodaron, sotalol, doftilid, ibutilid)

- visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)

- andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisglykosider

Thiazid-betinget hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalis­inducerede arytmier (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin-Cmax (49 %) og -Cmin (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensiva.

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

Antidiabetika (orale præparater og insuliner)

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

Metformin

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

Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af hydrochlorthiazid svækkes ved tilstedeværelsen af anioniske resiner.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

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

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

I et forsøg medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC0‑24 og Cmax af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin)

Virkningen af pressor-aminer kan være forringet.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin)

Virkningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forstærkes af hydrochlorthiazid.

Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyregigt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske midler kan være nødvendig, idet hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. Øgning af probenecid- eller sulfinpyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (f.eks. D-vitamin), skal serumcalcium monitoreres og calciumdoseringen justeres herefter.

Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden.

Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

Cytotoksiske lægemidler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

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

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

Endvidere kan ortostatisk hypotension forværres af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidrepessiva.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

|  |
| --- |
| Anvendelse af angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA'er) kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Anvendelse af AIIRA'er er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4) |

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA'er), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative anithypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIRA’er i 2. og 3. trimester vides at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for AIIRA’er har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA’er, bør observeres omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4)

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, især i 1. trimester. Dyreforsøg er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. På baggrund af hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i 2. og 3. trimester forstyrre føtoplacental perfusion og kan medføre føtale og neonatale bivirkninger som icterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og thrombocytopeni.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes mod svangerskabsødem, forhøjet blodtryk under graviditet og svangerskabsforgiftning på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes mod essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde hvor ingen anden behandling kan anvendes

Amning

Da der ikke er tilgængelig information vedrørende anvendelse af Telmisartan/hydro­chlorthiazid "Krka" under amning, frarådes det at anvende Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka", og alternative behandlinger med en mere kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under amning foretrækkes, især hvis barnet er nyfødt eller præmaturt.

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i store doser medfører voldsomme diureser og kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" i ammeperioden. Hvis Telmisartan/hydro­chlorthiazid "Krka" anvendes under amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

I prækliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan og hydrochlorothiazid.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan lejlighedsvis forekomme svimmelhed eller døsighed ved behandling med Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka".

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

I randomiserede, kontrollerede forsøg med alt i alt 1471 patienter, var den totale rapporterede forekomst af bivirkninger ved brug af Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" (835 patienter) sammenlignelig med forekomsten for telmisartan alene (636 patienter). Hyppigheden af bivirkninger var ikke dosisrelateret og der var ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

80 mg/25 mg

Den totale incidens og mønster af bivirkninger rapporteret ved brug af telmisartan/hydro­chlorthiazid 80 mg/25 mg var sammenlignelig med telmisartan/hydrochlorthiazid 80 mg/12,5 mg. Bivirkninger var ikke dosisrelaterede og viste ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

**Tabuleret sammendrag af bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere (p ≤ 0,05) for telmisartan plus hydrochlorthiazid end for placebo i de kliniske forsøg. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske forsøg, kan forekomme ved behandling med Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka".

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

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

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: Bronkit, faryngit, sinuit

Immunsystemet

Sjælden: Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus1

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Hypokaliæmi

Sjælden: Hyperurikæmi, hyponatræmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Angst

Sjælden: Depression

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Ikke almindelig: Synkope, paræstesi

Sjælden: Søvnløshed, søvnforstyrrelser

Øjne

Sjælden: Synsforstyrrelser, sløret syn

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Vertigo

Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi, arytmi

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Hypotension, ortostatisk hypotension

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø

Sjælden: Åndedrætsbesvær (inklusive pneumonit og lungeødem)

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: Diarré, mundtørhed, flatulens

Sjælden: Abdominalsmerter, obstipation, dyspepsi, opkastning, gastrit

Lever og galdeveje

Sjælden: Unormal leverfunktion/leversygdom2

Hud og subkutane væv

Sjælden: Angioødem (også med letalt udfald), erytem, pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Rygsmerter, muskelspasmer, myalgi

Sjælden: Artralgi, muskelkramper, smerter i ekstremiteter

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Erektil dysfunktion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Brystsmerter

Sjælden: Influenzalignende symptomer, smerter

Undersøgelser

Ikke almindelig: Forhøjet urinsyre i blodet

Sjælden: Forhøjet serumkreatinin, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet, forhøjede leverenzymer

1: Baseret på erfaringer efter markedsføringen

2: For yderligere beskrivelse, se underpunktet "*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*"

*Yderligere oplysninger om de enkelte komponenter*

Tidligere rapporterede bivirkninger for de enkelte indholdsstoffer kan også være potentielle bivirkninger i forbindelse med Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka", selvom de ikke er observeret i kliniske forsøg med dette produkt.

**Telmisartan**

Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen.

I placebo-kontrollerede forsøg var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Følgende bivirkninger er samlet fra alle kliniske forsøg med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig: Infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion herunder cystitis

Sjælden: Sepsis inklusive sepsis med letalt udfald3

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi

Sjælden: Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet

Sjælden: Overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Hyperkaliæmi

Sjælden: Hypoglykæmi (hos diabetes patienter)

Hjerte

Ikke almindelig: Bradykardi

Nervesystemet

Sjælden: Søvnighed

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

Meget sjælden: Interstitiel lungesygdom3

Mave-tarm-kanalen

Sjælden: Gastrointestinalt ubehag

Hud og subkutane væv

Sjælden: Eksem, medikamentelt udslæt, toksisk hududslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden: Artrose, senesmerter

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Asteni

Undersøgelser

Sjælden: Nedsat hæmoglobin

3: For yderligere beskrivelse, se underpunktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

**Hydrochlorthiazid**

Hydrochlorthiazid kan forårsage eller forværre hypovolæmi, som kan føre til elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af hydrochlorthiazid alene:

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke kendt: Sialoadenit

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Ikke kendt: Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

Blod og lymfesystem

Sjælden: Trombocytopeni (nogle gange med purpura)

Ikke kendt: Aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, knoglemarvssvigt, leukopeni, neutropeni, agranulocytose

Immunsystemet

Ikke kendt: Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed

Det endokrine system

Ikke kendt: Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypomagnesiæmi

Sjælden: Hypercalcæmi

Meget sjælden: Hypochloræmisk alkalose

Ikke kendt: Anoreksi, nedsat appetit, forstyrrelser i elektrolytbalancen, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hypovolæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke kendt: Rastløshed

Nervesystemet

Sjælden: Hovedpine

Ikke kendt: Svimmelhed

Øjne

Ikke kendt: Xantopsi, choroidal effusion, akut myopi, akut snævervinklet glaukom

Vaskulære sygdomme

Ikke kendt: Nekrotiserende vaskulit

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme

Ikke kendt: Pankreatit, gastrointestinalt ubehag

Lever og galdeveje

Ikke kendt: Hepatocellulær gulsot, kolestatisk gulsot

Hud og subkutant væv

Ikke kendt: Lupus-lignende syndrom, lysfølsomhedsreaktion, kutan vaskulit, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke kendt: Svaghed

Nyre og urinveje

Ikke kendt: Interstitiel nefrit, nedsat nyrefunktion, glukosuri

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke kendt: Pyreksi

Undersøgelser

Ikke kendt: Forhøjede triglycerider

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Unormal leverfunktion/leversygdom

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

Sepsis

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

Interstitiel lungesygdom

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

Non-melanom hudkræft

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

Symptomer

De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering var hypotension og takykardi; også bradykardi, svimmelhed, opkastning, forhøjelse i serum-kreatinin og akut nyresvigt er set. Overdosering med hydrochlorthiazid medfører elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi pga. overdreven diurese. De hyppigst forekommende tegn og symptomer på overdosis er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan ved samtidig brug af digitalisglykosider eller visse antiarytmika resultere i muskelkramper og/eller accentueret arytmi.

Behandling

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

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA07.

Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" er en kombination af en angiotensin II-receptor­antagonist, telmisartan og thiazidet hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, og reducerer blodtrykket i højere grad end de enkelte lægemidler hver for sig. Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" administreret en gang daglig giver en effektiv og jævn reduktion i blodtrykket i hele det terapeutiske dosisinterval.

Virkningsmekanisme

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

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

*Behandling af essentiel hypertension*

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive effekt gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive effekt holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som påvist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var over 80 % efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske forsøg).

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

80 mg/25 mg

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

I en samlet analyse af to ens 8 ugers dobbeltblinde placebo-kontrollerede kliniske forsøg, hvor der blev sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid 160 mg/25 mg (n=2121 patienter evalueret for effekt) blev der påvist en signifikant større sænkning af blodtrykket på 2,2/1,2 mm Hg (SBP/DBP) (gennemsnitlig ændring i forhold til baseline for begge parametre) til fordel for telmisartan/hydrochlorthiazid 80 mg/25 mg kombinationen.

Ved pludselig seponering af telmisartan vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske forsøg, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

Kardiovaskulær forebyggelse

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

De tre randomiseringsgrupper var følgende: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 4,5 år.

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

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

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling.

Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81‑1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecificerede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

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

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

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

Effekten af telmisartan på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er i øjeblikket ukendt.

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

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

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

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

Epidemiologiske forsøg har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

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

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecelle­karcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172,462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Samtidig indgift af hydrochlorthiazid og telmisartan har hos raske personer ingen indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

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

*Hydrochlorthiazid*: Ved peroral administration af Telmisartan/hydrochlorthiazid "Krka" nås peak-koncentrationerne af hydrochlorthiazid i løbet af 1,0-3,0 time efter indgift. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af hydrochlorthiazid var den absolutte biotilgængelighed ca. 60 %.

Distribution

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

68 % af *hydrochlorthiazidet* er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation

*Telmisartan* metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis 14C-mærket telmisartan repræsenterer glucuronidet ca. 11 % af den målte radioaktivitet i plasma. Cytokrom P450-isoenzymer er ikke involveret i metaboliseringen af telmisartan.

*Hydrochlorthiazid* metaboliseres ikke.

Elimination

*Telmisartan*

Efter enten intravenøs eller oral administration af 14C-mærket telmisartan blev størstedelen af den indgivne dosis (> 97 %) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er >1500 ml/min. Den terminale eliminationshalveringstid var >20 timer.

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

Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen (Cmax og AUC).

Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Ældre

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos personer over eller under 65 år.

Køn

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

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse bidrager ikke til clearance af telmisartan. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette baseres på beskeden erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 30-60 ml/min, gennemsnit ca. 50 ml/min). Telmisartan fjernes ikke fra blodet med hæmodialyse. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af hydrochlorthiazid. I et typisk forsøg med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for hydrochlorthiazid øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

Leverfunktion

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført yderligere kliniske studier med den faste kombination 80 mg/25 mg.

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

Toksikologiske fund, som også er kendt fra prækliniske forsøg med "angiotensin converting enzyme"-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister, var: Fald i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet urea nitrogen i serum (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved oral tilsætning af natriumchloridopløsning og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrerne. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxypropylcellulose

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mannitol

Meglumin

Povidon

Rød jernoxid (E172) *(kun i 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg)*

Silica, kolloid vandfri

Natriumhydroxid (E524)

Natriumstearylfumarat

Sorbitol (E420)

 Gul jernoxid (E172) *(kun i 80 mg/25 mg)*

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort (OPA/Al/PVC folie//Al folie) i æske

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 og 98 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d. Novo mesto

Smarjeska cesta 6

8510 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 40 mg/12,5 mg: 50825

 80 mg/12,5 mg: 50826

 80 mg/25 mg: 50827

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 4. juni 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 8. januar 2024