

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet: yksi tabletti sisältää 99 mg laktoosimonohydraattia ja 338 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen ja valkoinen 6,2 mm:n soikea kaksikerrostabletti, johon on kaiverrettu yrityksen logo ja koodi 'H9'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä MicardisPlus (80 mg telmisartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä MicardisPlus 80 mg/12,5 –valmistetta (80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai potilaille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

MicardisPlus on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa MicardisPlus 80/12,5 mg –valmisteella tai potilaille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen

MicardisPlus –valmistetta on myös saatavana 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg vahvaisina.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaistoiminta: Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan. (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta: Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä MicardisPlus 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa. MicardisPlus ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Läkkäät henkilöt: Annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaat:

MicardisPlus -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

MicardisPlus -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoitimet

MicardisPlus -tabletteja säilytetään suljetussa läpipainolevyssä tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt maksan toiminta: MicardisPlus-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi MicardisPlus-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. MicardisPlus-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

Renovaskulaarinen hypertensio: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto: MicardisPlus-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

MicardisPlus-valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. MicardisPlus-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Hypovolemia: Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen MicardisPlus-hoidon aloittamista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus: reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon herkästi reagoivissa potilaissa on raportoitu alhaista verenpainetta, pyörtymistä, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaistoiminnassa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), erityisesti kun käytetään muita tähän järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpausta (esim. lisäämällä ACE:n estäjä angiotensiini II -reseptorin salpaajaan) ei suositella potilaille, joiden verenpaine on jo hoitotasolla. Käyttö pitää rajoittaa yksilöllisesti määriteltyihin tapauksiin, joissa munuaisten toimintaa seurataan tiiviisti.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonos ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi: Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi MicardisPlus-valmisteen käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa. Diabetespotilailla voidaan tarvita insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annosten säätöä. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. MicardisPlus-valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: Kuten kaikilla diureettihoidoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin. Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

- Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

- **Hyperkalemia**

Toisaalta MicardisPlus-valmisteeseen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT₁) -reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu MicardisPlus-valmisteella, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen MicardisPlus-valmisteeseen kanssa (ks. kohta 4.5).

- **Hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi**

MicardisPlus-valmisteeseen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

- **Hyperkalsemia**

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- **Hypomagnesemia**

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

Sorbitoli ja laktoosimonohydraatti: Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ja/tai harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Etniset eroavaisuudet: Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin antagonistien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetauti sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

Muuta: Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

Yleistä: Yliherkkyysreaktiot hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Litium: korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin antagonistien yhteydessä (MicardisPlus mukaan lukien). MicardisPlus-valmisteeseen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset): jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanyhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium): jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanyhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat: seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa MicardisPlus-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi)

- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)

- muutamia psykoosilääkkeitä (tiaridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)

- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

Digitalisglykosidit: tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaalisen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

Muut verenpainetta alentavat aineet: telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini): diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini: metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

Kolestyramiini ja kolestipolihiartsit: anioninvaihtajahiartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet: Tulehduskipulääkkeet (asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 –estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin antagonistien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määräväleihin hoidon aikana.

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini): verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli): virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin ja sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää, seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi: tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini: tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti): tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja MicardisPlus-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tiatsidit läpäisevät istukan ja kulkeutuvat napanuoravereen. Ne saattavat aiheuttaa sikiölle elektrolyyttihäiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla esiintyneitä reaktioita. Vastasyntyneen trombositopeniaa ja sikiön tai vastasyntyneen keltaisuutta on raportoitu äidin tiatsidihoidon yhteydessä.

Imetys :

Koska MicardisPlus-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, käyttöä ei suositella. Imetyksen aikana on suositeltavampaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joilla on parempi vakiintunut turvallisuusprofiili, etenkin imettäessä vastasyntynyttä tai keskosta. Tiatsidit erittyvät äidinmaitoon ja saattavat estää maidoneritystä.

Hedelmällisyys:

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Verenpainelääkehoidon yhteydessä saattaa kuitenkin silloin tällöin esiintyä huimausta tai uneliaisuutta, mikä tulee ottaa huomioon ajoneuvoa ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin (vähemmän kuin 1 tapaus 1000 potilasta kohden).

Kiinteä annosyhdistelmä

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili MicardisPlus 80 mg/25 mg -valmisteella oli samaa luokkaa kuin MicardisPlus 80 mg/12,5 mg -valmisteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

b. Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ($p \leq 0,05$) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä MicardisPlus-hoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot		
	Harvinainen:	Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus
Immuunijärjestelmä		
	Harvinainen:	SLE:n (systeeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Melko harvinainen:	Hypokalemia
	Harvinainen:	Hyperurikemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		
	Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus
	Harvinainen:	Depressio
Hermosto		
	Yleinen:	Heitehuimaus
	Melko harvinainen:	Synkopee, tuntoharha
	Harvinainen:	Unettomuus, unihäiriö
Silmät		
	Harvinainen:	Näköhäiriö, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin		
	Melko harvinainen:	Huimaus
Sydän		
	Melko harvinainen:	Takykardia, rytmihäiriöt
Verisuonisto		
	Melko harvinainen:	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Melko harvinainen:	Dyspnea
	Harvinainen:	Hengitysvaikeus (keuhkotulehdus ja keuhkoedeema mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö		
	Melko harvinainen:	Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat
	Harvinainen:	Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti
Maksa ja sappi		
	Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö ²
Iho ja ihonalainen kudos		
	Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liikahikoilu, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Melko harvinaiset:	Selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu
	Harvinainen:	Nivelkipu, lihaskouristukset, kipu raajassa
Sukupuolielimet ja rinnat		
	Melko harvinainen:	Erektiohäiriö

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen:	Rintakipu
Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus, kipu

Tutkimukset

Melko harvinainen:	Veren virtsahappopitoisuuden nousu
Harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso kohta 4.8.c

Lisätietoa yksittäisistä komponenteista

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia MicardisPlus-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Infektiot

Melko harvinainen:	Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien,
Harvinainen:	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis ³

Veri ja imukudos

Melko harvinainen:	Anemia
Harvinainen:	Eosinofilia, trombositopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen:	Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot
--------------	-------------------------------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen:	Hyperkalemia
Harvinainen:	Hypoglykemia (diabeetikot)

Sydän

Melko harvinainen:	Bradykardia
--------------------	-------------

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen:	Vatsavaivat
--------------	-------------

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen:	Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma
--------------	--

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen:	Nivelrikko, jännekipu
--------------	-----------------------

Munuaiset ja virtsatiet
Melko harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Melko harvinainen: Voimattomuus

Tutkimukset
Harvinainen: Hemoglobiinin lasku

3: lisäkuvaukset, katso kohta 4.8.c

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyytitasapainon häiriöön (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon

Infektiot
Tuntematon: Sylkirauhastulehdus

Veri ja imukudos
Tuntematon: Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä
Tuntematon: Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys

Umpieritys
Tuntematon: Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön

Aineenvaihdunta ja ravitsemus
Tuntematon: Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyytihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia

Psyykkiset häiriöt
Tuntematon: Rauhattomuus

Hermosto
Tuntematon: Epävarma olo (lightheadedness)

Silmät
Tuntematon: Näkökentän keltaisuus

Verisuonisto
Tuntematon: Nekrotisoiva verisuonitulehdus

Ruoansulatuselimistö
Tuntematon: Haimatulehdus, vatsavaiva

Maksa ja sappi
Tuntematon: Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudos Tuntematon:	Lupus -tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysoireyhtymä, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos Tuntematon:	Heikkous
Munuaiset ja virtsatiet Tuntematon:	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Tuntematon:	Kuume
Tutkimukset Tuntematon:	Triglyseridiarvojen nousu

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

1) Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

2) Sepsis

PROFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

Oireet: Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

Hoito: Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin antagonistit ja diureetit, ATC koodi: C09DA07.

MicardisPlus on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. MicardisPlus-tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT₁)- antagonistit. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT₁-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT₂- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4 - 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin). Kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokko tutkimuksessa (n= 687 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) potilailla, jotka eivät saaneet vastetta 80 mg/12,5 mg yhdistelmästä, osoitettiin 80 mg/25mg yhdistelmähoidon lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta 2,7/1,6 mm Hg:lla (SBP/DBP) verrattuna jatkuvaan 80 mg/12,5 mg yhdistelmähoitoon (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta). Jatkotutkimuksessa 80/25 mg yhdistelmällä verenpaine aleni edelleen (johtaen kaiken kaikkiaan 11,5/9,9 mm Hg:n (SBP/DBP) laskuun).

Kahden samanlaisen 8 viikon lumekontrolloidun kliinisen kaksoissokko tutkimuksen vs. valsartaani/hydroklooritiatsidi 160 mg/25 mg yhdistetyssä analyysissä (n=2121 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) osoitettiin merkittävästi suurempi 2,2/1,2 mm Hg:n (SBP/DBP) verenpainetta alentava vaikutus (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta) telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80/25 mg kombinaation eduksi.

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

PRoFESS-tutkimuksessa "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00 – 2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14 – 3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Telmisartaanin vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6 - 12 tuntia.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksisen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen: Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan ½ - 1½ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20 – 160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa (C_{max} ja AUC). Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: MicardisPlus-valmisteen oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1 - 3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiseritykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

Jakautuminen: Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68 prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio: Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan. Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyli-glukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin ¹⁴C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 – isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan. Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi: Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu ihmisessä, vaan erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250 - 300 ml/min. Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10 - 15 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat: Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Sukupuoli: Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2 - 3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkittävästi lisääntyntä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen. Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Munuaiseritys ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30 – 60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu.

Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ylimääräisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 80 mg/25 mg kiinteällä annosyhdistelmävalmisteella. Aiemmissa prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptoriantagonistien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla

havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä.

Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisillä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä. Telmisartaani/hydroklooritiatsidihdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni (K25)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Natriumhydroksidi
Natriumtarkkelysglykolaatti (Tyyppi A)
Sorbitoli (E420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini läpipainolevyt (PA/Al/PVC/Al tai PA/PA/Al/PVC/Al). Yksi läpipainolevy sisältää 7 tai 10 tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 56 tai 98 tablettia läpipainolevyissä tai 28 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia perforoidussa yksittäisläpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Toisinaan on havaittu läpipainopakkauksen ulomman kerroksen irtoavan sisemmästä kerroksesta läpipainotaskujen välissä. Mitään toimenpiteitä ei tarvita, jos tällaista havaitaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/213/017-023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. huhtikuuta 2002
Uudistamispäivämäärä: 19. huhtikuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.