

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktosy a 169 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Červenobílé oválné dvouvrstvé tablety 5,2 mm s vyrytým kódem „H4“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

PritorPlus s fixní kombinací dávek (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u pacientů, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití samotného telmisartanu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dospělí

PritorPlus by měli užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

- PritorPlus 40 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Pritor 40 mg
- PritorPlus 80 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Pritor 80 mg

*Zvláštní skupiny:*

Poškození funkce ledvin: Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4).

Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávkování nemělo přesáhnout jednu tabletu přípravku PritorPlus 40 mg/12,5 mg jednou denně. PritorPlus není indikován u pacientů se závažným poškozením funkce jater. U pacientů s poškozenou jaterní funkcí je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší osoby: Úprava dávkování není nutná.

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku PritorPlus u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

## Způsob podání

Tablety PritorPlus se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

### *Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

PritorPlus musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1).
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Těžké poškození funkce jater.
- Těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Poškození funkce jater: PritorPlus by neměl být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále by měl být PritorPlus podáván opatrně u pacientů s poškozením funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poškozením funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem PritorPlus.

Renovaskulární hypertenze: Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Renální poškození a transplantace ledvin: PritorPlus nesmí užívat pacienti se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním přípravku PritorPlus u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poškozením funkce ledvin může dojít k azotemii navozené podáváním thiazidových diuretik.

Intravaskulární hypovolemie: Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy by měly být upraveny před zahájením podávání přípravku PritorPlus.

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému: v důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotenzinu II) se proto nedoporučuje u pacientů s již upraveným krevním tlakem a musí být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron: U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání přípravku PritorPlus doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky: Terapie pomocí thiazidů může vyvolat poruchu glukosové tolerance. U diabetiků může vzniknout potřeba úpravy dávek insulinu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku PritorPlus byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikemii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy: Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalemie, hyponatremie a hypochloremické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

#### - Hypokalemie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalemii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalemii redukovat. Riziko hypokalemie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

#### - Hyperkalemie

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT<sub>1</sub>) danému v přípravku PritorPlus telmisartanem může dojít k hyperkalemii. Ačkoliv nebyla u přípravku PritorPlus klinicky významná hyperkalemie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalemie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo

náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě přípravkem PritorPlus podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- **Hyponatremie a hypochloremická alkalóza**

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že PritorPlus snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatremii. Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- **Hyperkalcemie**

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcemie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

- **Hypomagnesemie**

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují močové vylučování hořčiku, což může vést k hypomagnesemii (viz bod 4.5).

**Sorbitol a monohydrát laktosy:** Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy a sorbitol. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami fruktóзовé intolerance a/nebo vzácnými vrozenými poruchami galaktóзовé intolerance, s laktázovou deficiencí typu Lapp nebo glukózo-galaktóзовou malabsorpcí by neměli užívat tento lék.

**Etnické rozdíly:** Podobně jako u všech ostatních antagonistů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

**Jiné:** Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

**Obecné:** U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem.

Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

**Lithium:** Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně přípravku PritorPlus). Současné podávání lithia a přípravku PritorPlus se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

**Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalemií** (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty). Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalemii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný). Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku: Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li PritorPlus podáván spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalemie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalemie nebo hypomagnesemie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Jiná antihypertenziva: Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a insulin): může vzniknout potřeba upravit jejich dávkování (viz bod 4.4).

Metformin: Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice: absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Vazopresory (např. noradrenalin): účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin): hydrochlorothiazid může účinek těchto látek zvyšovat.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol): může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu

kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia: thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium, měla by být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid: Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin: Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat): Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku PritorPlus těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy prostupují transplacentárně a objevují se v pupečnickové krvi. U plodu mohou vyvolat poruchy elektrolytové rovnováhy, případně i další reakce, které se objevují u dospělých. Při podávání thiazidů matkám byly hlášeny případy novorozenecké trombocytopenie a fetální nebo novorozenecké žloutenky.

## Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku PritorPlus během kojení, PritorPlus se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte. Thiazidy se v mateřském mléce objevují a mohou potlačit laktaci.

## Fertilita:

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně (méně než 1 případ z 1000 pacientů) se může objevit závažný angioedém.

#### Fixní kombinace dávek

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u přípravku PritorPlus byla v randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících 1471 randomizovaných pacientů užívajících telmisartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem (835) nebo telmisartan samotný (636) srovnatelná s frekvencí výskytu nežádoucích účinků hlášených při podávání samotného telmisartanu. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán, nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

#### *b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ( $p \leq 0,05$ ) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě přípravkem PritorPlus.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nemůže být stanoveno z dostupných údajů).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné:

Bronchitida, faryngitida, sinusitida

Poruchy imunitního systému

Vzácné:

Exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses<sup>1</sup>

Poruchy metabolismu a výživy Méně časté: Vzácné:	Hypokalémie Hyperurikémie, hyponatremie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	Úzkost Deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	Závrať Synkopa, parestezie Insomnie, poruchy spánku
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy vidění, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté:	Tachykardie, arytmie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Dyspnoe Dechová tíseň (včetně zánětu plic a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Průjem, sucho v ústech, flatulence Abdominální bolest, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater <sup>2</sup>
Poruchy kůže a podkoží Vzácné:	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, nadměrné pocení, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté: Vzácné:	Bolesti zad, svalové spasmy, myalgie Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Méně časté:	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté: Vzácné:	Bolest na hrudi Onemocnění připomínající chřipku, bolest
Vyšetření Méně časté: Vzácné:	Zvýšení kyseliny močové v krvi Zvýšení krevního kreatininu, krevní

- 1: na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh
- 2: pro další popis, viz bod 4.8.c.

*Dodatečné informace o jednotlivých složkách*

Dříve hlášené nežádoucí účinky jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i přípravku PritorPlus, i když nebyly v klinických studiích s tímto přípravkem zaznamenány.

Telmisartan:

Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem.

V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4%) obvykle srovnatelný s placebem (43,9%). Následně uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Infekce a infestace:

Méně časté:	Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře
Vzácné:	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>3</sup>

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Eozinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Hypersenzitivita, anafylaktické reakce
---------	--

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Srdeční poruchy

Méně časté:	Bradykardie
-------------	-------------

Gastrointestinální poruchy

Vzácné:	Žaludeční potíže
---------	------------------

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné:	Ekzém, polékový exantém, toxoalergický kožní exantém
---------	--

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné:	Artróza, bolesti šlach
---------	------------------------

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:	Poškození ledvin (včetně akutního selhání ledvin)
-------------	---

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:	Slabost (asthenie)
-------------	--------------------

Vyšetření

Vzácné:	Pokles hemoglobinu
---------	--------------------

3: pro další popis, viz bod 4.8.c.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid může být příčinou hypovolemie nebo ji může zhoršovat, což by mohlo vést k poruše elektrolytové rovnováhy (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

Infekce a infestace

Není známo:

Sialoadenitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo:

Aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo:

Anafylaktické reakce, hypersenzitivita

Endokrinní poruchy

Není známo:

Nedostatečná kompenzace diabetes mellitus

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo:

Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykémie, hypovolemie

Psychiatrické poruchy

Není známo:

Neklid

Poruchy nervového systému

Není známo:

Závratě

Poruchy oka

Není známo:

Xanthopsie

Cévní poruchy

Není známo:

Nekrotizující vaskulitida

Gastrointestinální poruchy

Není známo:

Pankreatitida, žaludeční potíže

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo:

Hepatocelulární žloutenka, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo:

Lupus-like syndrom (syndrom napodobující lupus), reakce fotosenzitivity, vaskulitida kůže, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Není známo:

Slabost

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo:

Intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Není známo: Pyrexie

Vyšetření

Není známo: Zvýšení hladiny triglyceridů

### *c. Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### 1. Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

#### 2. Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

## **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

**Příznaky:** Nejnápadnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalemie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

**Léčba:** Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Péče závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a objem tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA07

PritorPlus je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II - telmisartanu a thiazidového diuretika - hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. PritorPlus vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Telmisartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru 1 (AT<sub>1</sub>). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> a ostatních

méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80% po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33%) vs. pacienti léčení placebem (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezh nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Účinek telmisartanu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin. Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známé.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

**Absorpce:** Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42%, v dávce 160 mg 58%. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací ( $C_{max}$  a AUC) při narůstajících dávkách. Telmisartan se při opakovaném podávání v plasmě významně nekumuluje.

Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání přípravku PritorPlus je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0 - 3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60%.

**Distribuce:** Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (> 99,5%), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 68% vázán na bílkoviny v plasmě a jeho distribuční objem je 0,83 - 1,14 l/kg.

**Biotransformace a eliminace:** Telmisartan: Jak po intravenózním tak i po perorálním podání telmisartanu značeného  $^{14}C$  byla většina podané dávky (> 97%) vyloučena stolicí cestou biliárního vylučování. V moči byla zjištěna pouze velmi malá množství. Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného  $^{14}C$  představuje glukuronid přibližně 11% měřené radioaktivity v plasmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl > 20 hodin.

Hydrochlorothiazid: Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován a je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60% perorální dávky je eliminováno v nezměněné formě během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250 - 300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10 - 15 hodin.

### Zvláštní skupiny pacientů

**Starší pacienti:** Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších 65ti let se neliší.

**Pohlaví:** Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2 - 3x vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen shledána významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

**Pacienti s poruchou funkce ledvin:** Renální vylučování nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Pacienti s poruchou funkce jater: Farmakokinetické studie u pacientů s poškozením jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti telmisartanu téměř na 100%. Poločas eliminace se u pacientů s poškozením jater nemění.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenicita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Avšak rozsáhlá zkušenost s podáváním hydrochlorothiazidu u lidí neprokázala spojitost mezi jeho podáváním a nárůstem výskytu nádorů.

Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy,  
magnesium-stearát,  
kukuřičný škrob,  
meglumin,  
mikrokrytalická celulóza,  
povidon 25,  
červený oxid železitý E 172,  
hydroxid sodný,  
sodná sůl karboxymethylškrobu typ A,  
sorbitol E 420.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al nebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blistr obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Velikost balení: Blistr s 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tabletami nebo perforovaný jednodávkový blistr s 28 x 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Příležitostně lze zjistit mezi jamkami blistru oddělení vnější vrstvy blistru od vrstvy vnitřní. V tomto případě není třeba žádného zvláštního opatření.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/215/001-005, 011, 013

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. dubna 2002  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. dubna 2007

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktosy a 338 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Červenobílé oválné dvouvrstvé tablety 6,2 mm s vyrytým kódem „H8“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

PritorPlus s fixní kombinací dávek (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u pacientů, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití samotného telmisartanu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dospělí

PritorPlus by měli užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

- PritorPlus 40 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Pritor 40 mg
- PritorPlus 80 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Pritor 80 mg

*Zvláštní skupiny:*

Poškození funkce ledvin: Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4).

Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávkování nemělo přesáhnout jednu tabletu přípravku PritorPlus 40 mg/12,5 mg jednou denně. PritorPlus není indikován u pacientů se závažným poškozením funkce jater. U pacientů s poškozenou jaterní funkcí je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší osoby: Úprava dávkování není nutná.

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku PritorPlus u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

## Způsob podání

Tablety PritorPlus se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

### *Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

PritorPlus musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1).
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Těžké poškození funkce jater.
- Těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Poškození funkce jater: PritorPlus by neměl být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále by měl být PritorPlus podáván opatrně u pacientů s poškozením funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poškozením funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem PritorPlus.

Renovaskulární hypertenze: Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Renální poškození a transplantace ledvin: PritorPlus nesmí užívat pacienti se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním přípravku PritorPlus u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poškozením funkce ledvin může dojít k azotemii navozené podáváním thiazidových diuretik.

Intravaskulární hypovolemie: Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy by měly být upraveny před zahájením podávání přípravku PritorPlus.

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému: v důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotenzinu II) se proto nedoporučuje u pacientů s již upraveným krevním tlakem a musí být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron: U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání přípravku PritorPlus doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky: Terapie pomocí thiazidů může vyvolat poruchu glukosové tolerance. U diabetiků může vzniknout potřeba úpravy dávek insulinu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku PritorPlus byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikemii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy: Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalemie, hyponatremie a hypochloremické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

#### - Hypokalemie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalemii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalemii redukovat. Riziko hypokalemie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

#### - Hyperkalemie

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT<sub>1</sub>) danému v přípravku PritorPlus telmisartanem může dojít k hyperkalemii. Ačkoliv nebyla u přípravku PritorPlus klinicky významná hyperkalemie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalemie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo

náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě přípravkem PritorPlus podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- **Hyponatremie a hypochloremická alkalóza**

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že PritorPlus snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatremii. Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- **Hyperkalcemie**

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcemie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

- **Hypomagnesemie**

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují močové vylučování hořčiku, což může vést k hypomagnesemii (viz bod 4.5).

**Sorbitol a monohydrát laktosy:** Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy a sorbitol. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami fruktóзовé intolerance a/nebo vzácnými vrozenými poruchami galaktóзовé intolerance, s laktázovou deficiencí typu Lapp nebo glukózo-galaktóзовou malabsorpcí by neměli užívat tento lék.

**Etnické rozdíly:** Podobně jako u všech ostatních antagonistů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

**Jiné:** Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

**Obecné:** U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem.

Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

**Lithium:** Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně přípravku PritorPlus). Současné podávání lithia a přípravku PritorPlus se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

**Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalemií** (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty): Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalemii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný) Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku: Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li PritorPlus podáván spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalemie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalemie nebo hypomagnesemie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Jiná antihypertenziva: Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a insulin): může vzniknout potřeba upravit jejich dávkování (viz bod 4.4).

Metformin: Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice: absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Vazopresory (např. noradrenalin): účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin): hydrochlorothiazid může účinek těchto látek zvyšovat.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol): může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu

kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia: thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium, měla by být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid: Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin: Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat): Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku PritorPlus těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy prostupují transplacentárně a objevují se v pupečnickové krvi. U plodu mohou vyvolat poruchy elektrolytové rovnováhy, případně i další reakce, které se objevují u dospělých. Při podávání thiazidů matkám byly hlášeny případy novorozenecké trombocytopenie a fetální nebo novorozenecké žloutenky.

## Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku PritorPlus během kojení, PritorPlus se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte. Thiazidy se v mateřském mléce objevují a mohou potlačit laktaci.

## Fertilita:

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně (méně než 1 případ z 1000 pacientů) se může objevit závažný angioedém.

#### Fixní kombinace dávek

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u přípravku PritorPlus byla v randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících 1471 randomizovaných pacientů užívajících telmisartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem (835) nebo telmisartan samotný (636) srovnatelná s frekvencí výskytu nežádoucích účinků hlášených při podávání samotného telmisartanu. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

#### *b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ( $p \leq 0,05$ ) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě přípravkem PritorPlus.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nemůže být stanoveno z dostupných údajů).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné:

Bronchitida, faryngitida, sinusitida

Poruchy imunitního systému

Vzácné:

Exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses<sup>1</sup>

Poruchy metabolismu a výživy Méně časté: Vzácné:	Hypokalémie Hyperurikémie, hyponatremie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	Úzkost Deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	Závrať Synkopa, parestezie Insomnie, poruchy spánku
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy vidění, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté:	Tachykardie, arytmie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Dyspnoe Dechová tíseň (včetně zánětu plic a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Průjem, sucho v ústech, flatulence Abdominální bolest, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater <sup>2</sup>
Poruchy kůže a podkoží Vzácné:	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, nadměrné pocení, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté: Vzácné:	Bolesti zad, svalové spasmy, myalgie Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Méně časté:	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté: Vzácné:	Bolest na hrudi Onemocnění připomínající chřipku, bolest
Vyšetření Méně časté: Vzácné:	Zvýšení kyseliny močové v krvi Zvýšení krevního kreatininu, krevní

- 1: na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh
- 2: pro další popis, viz bod 4.8.c.

*Dodatečné informace o jednotlivých složkách*

Dříve hlášené nežádoucí účinky jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i přípravku PritorPlus, i když nebyly v klinických studiích s tímto přípravkem zaznamenány.

Telmisartan:

Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem.

V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4%) obvykle srovnatelný s placebem (43,9%). Následně uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Infekce a infestace:

Méně časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře

Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí<sup>3</sup>

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté Anémie

Vzácné: Eozinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita, anafylaktické reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie

Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Srdeční poruchy

Méně časté: Bradykardie

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: Žaludeční potíže

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: Ekzém, polékový exantém, toxoalergický kožní exantém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: Artróza, bolesti šlach

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Poškození ledvin (včetně akutního selhání ledvin)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Slabost (asthenie)

Vyšetření

Vzácné: Pokles hemoglobinu

3: pro další popis, viz bod 4.8.c.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid může být příčinou hypovolemie nebo ji může zhoršovat, což by mohlo vést k poruše elektrolytové rovnováhy (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

Infekce a infestace

Není známo: Sialoadenitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: Aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktické reakce, hypersenzitivita

Endokrinní poruchy

Není známo: Nedostatečná kompenzace diabetes mellitus

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykémie, hypovolemie

Psychiatrické poruchy

Není známo: Neklid

Poruchy nervového systému

Není známo: Závratě

Poruchy oka

Není známo: Xanthopsie

Cévní poruchy

Není známo: Nekrotizující vaskulitida

Gastrointestinální poruchy

Není známo: Pankreatitida, žaludeční potíže

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: Hepatocelulární žloutenka, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: Lupus-like syndrom (syndrom napodobující lupus), reakce fotosenzitivity, vaskulitida kůže, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Není známo: Slabost

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: Intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Není známo: Pyrexie

Vyšetření

Není známo: Zvýšení hladiny triglyceridů

*c. Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### 1. Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

#### 2. Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

### **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka, Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

Příznaky: Nejvýznamnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalemie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmiu spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba: Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Péče závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a objem tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA07

PritorPlus je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II - telmisartanu, a thiazidového diuretika - hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. PritorPlus vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Telmisartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru 1 (AT<sub>1</sub>). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt

jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a měřením bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80% po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalaprilem, hydrochlorothiazidem a lisinoprilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PROFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33%) vs. pacienti léčení placebem (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezh nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Účinek telmisartanu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin. Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známé.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

**Absorpce:** Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42%, v dávce 160 mg 58%. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). 3 hodiny po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací ( $C_{max}$  a AUC) při narůstajících dávkách. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje.

**Hydrochlorothiazid:** Po perorálním podání přípravku PritorPlus je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0 - 3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativní renální vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60%.

**Distribuce:** Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (> 99,5%), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 68% vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je 0,83 - 1,14 l/kg.

**Biotransformace a eliminace:** Telmisartan: Jak po intravenózním tak i po perorálním podání telmisartanu značeného  $^{14}C$  byla většina podané dávky (> 97%) vyloučena stolicí cestou biliárního vylučování. V moči byla zjištěna pouze velmi malá množství. Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného  $^{14}C$  představuje glukuronid přibližně 11% měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl > 20 hodin.

Hydrochlorothiazid: Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován a je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60% perorální dávky je eliminováno v nezměněné formě během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250 - 300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10 - 15 hodin.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

**Starší pacienti:** Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších 65ti let se neliší.

**Pohlaví:** Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2 - 3x vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen shledána významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

**Pacienti s poruchou funkce ledvin:** Renální vylučování nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

**Pacienti s poruchou funkce jater:** Farmakokinetické studie u pacientů s poškozením jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti telmisartanu téměř na 100%. Poločas eliminace se u pacientů s poškozením jater nemění.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorální dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenicita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích in vitro a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Avšak rozsáhlá zkušenost s podáváním hydrochlorothiazidu u lidí neprokázala spojitost mezi jeho podáváním a nárůstem výskytu nádorů.

Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy,  
magnesium-stearát,  
kukuřičný škrob,  
meglumin,  
mikrokrytalická celulóza,  
povidon 25,  
červený oxid železitý E 172,  
hydroxid sodný,  
sodná sůl karboxymethylškrobu typ A,  
sorbitol E 420.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al nebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Velikost balení: Blister s 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tabletami nebo perforovaný jednodávkový blister s 28 x 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Příležitostně lze zjistit mezi jamkami blistru oddělení vnější vrstvy blistru od vrstvy vnitřní. V tomto případě není třeba žádného zvláštního opatření.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/215/006-010, 012, 014

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. dubna 2002  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PritorPlus 80 mg/25 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 99 mg monohydrátu laktosy a 338 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Žlutobílé oválné tablety 6,2 mm s vyrytým kódem „H9“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

PritorPlus s fixní kombinací dávek (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u pacientů, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití přípravku PritorPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) nebo u pacientů, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dospělí

PritorPlus by měli užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

- PritorPlus 80 mg/25 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem PritorPlus 80 mg/12,5 mg nebo pacientům, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

PritorPlus je k dispozici také v silách 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

#### *Zvláštní skupiny:*

Poškození funkce ledvin: Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4).

Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávkování nemělo přesáhnout jednu tabletu přípravku PritorPlus 40 mg/12,5 mg jednou denně. PritorPlus není indikován u pacientů se závažným poškozením funkce jater. U pacientů s poškozenou jaterní funkcí je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší osoby: Úprava dávkování není nutná.

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku PritorPlus u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

## Způsob podání

Tablety PritorPlus se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

### *Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

PritorPlus musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1).
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Těžké poškození funkce jater.
- Těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Poškození funkce jater: PritorPlus by neměl být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále by měl být PritorPlus podáván opatrně u pacientů s poškozením funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poškozením funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem PritorPlus.

Renovaskulární hypertenze: Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Renální poškození a transplantace ledvin: PritorPlus nesmí užívat pacienti se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním přípravku PritorPlus u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poškozením funkce ledvin může dojít k azotemii navozené podáváním thiazidových diuretik.

Intravaskulární hypovolemie: Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy by měly být upraveny před zahájením podávání přípravku PritorPlus.

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému: v důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotenzinu II) se proto nedoporučuje u pacientů s již upraveným krevním tlakem a musí být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron: U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání přípravku PritorPlus doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky: Terapie pomocí thiazidů může vyvolat poruchu glukosové tolerance. U diabetiků může vzniknout potřeba úpravy dávek insulinu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku PritorPlus byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikemii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy: Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalemie, hyponatremie a hypochloremické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

#### - Hypokalemie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalemii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalemii redukovat. Riziko hypokalemie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

#### - Hyperkalemie

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT<sub>1</sub>) danému v přípravku PritorPlus telmisartanem může dojít k hyperkalemii. Ačkoliv nebyla u přípravku PritorPlus klinicky významná hyperkalemie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalemie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo

náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě přípravkem PritorPlus podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- **Hyponatremie a hypochloremická alkalóza**

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že PritorPlus snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatremii. Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- **Hyperkalcemie**

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcemie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

- **Hypomagnesemie**

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují močové vylučování hořčiku, což může vést k hypomagnesemii (viz bod 4.5).

Sorbitol a monohydrát laktosy: Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy a sorbitol. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami fruktóзовé intolerance a/nebo vzácnými vrozenými poruchami galaktóзовé intolerance, s laktázovou deficiencí typu Lapp nebo glukózo-galaktóзовou malabsorpcí by neměli užívat tento lék.

Etnické rozdíly: Podobně jako u všech ostatních antagonistů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

Jiné: Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Obecné: U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem.

Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

Lithium: Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně přípravku PritorPlus). Současné podávání lithia a přípravku PritorPlus se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalemií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty). Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalemii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný). Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku: Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li PritorPlus podáván spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalemie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalemie nebo hypomagnesemie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Jiná antihypertenziva: Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a insulin): může vzniknout potřeba upravit jejich dávkování (viz bod 4.4).

Metformin: Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice: absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Vazopresory (např. noradrenalin): účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin): hydrochlorothiazid může účinek těchto látek zvyšovat.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol): může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu

kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia: thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium, měla by být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid: Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin: Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat): Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku PritorPlus těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy prostupují transplacentárně a objevují se v pupečnickové krvi. U plodu mohou vyvolat poruchy elektrolytové rovnováhy, případně i další reakce, které se objevují u dospělých. Při podávání thiazidů matkám byly hlášeny případy novorozenecké trombocytopenie a fetální nebo novorozenecké žloutenky.

### Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku PritorPlus během kojení, PritorPlus se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte. Thiazidy se v mateřském mléce objevují a mohou potlačit laktaci.

### Fertilita:

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně (méně než 1 případ z 1000 pacientů) se může objevit závažný angioedém.

### Fixní kombinace dávek

Celková incidence a charakter nežádoucích účinků hlášených u přípravku PritorPlus 80 mg/25 mg byly srovnatelné s nežádoucími účinky u přípravku PritorPlus 80 mg/12,5 mg. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán, nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

### *b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ( $p \leq 0,05$ ) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě přípravkem PritorPlus.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nemůže být stanoveno z dostupných údajů).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné:

Bronchitida, faryngitida, sinusitida

Poruchy imunitního systému

Vzácné:

Exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes<sup>1</sup>

Poruchy metabolismu a výživy Méně časté: Vzácné:	Hypokalémie Hyperurikémie, hyponatremie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	Úzkost Deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	Závrať Synkopa, parestezie Insomnie, poruchy spánku
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy vidění, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté:	Tachykardie, arytmie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Dyspnoe Dechová tíseň (včetně zánětu plic a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Průjem, sucho v ústech, flatulence Abdominální bolest, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater <sup>2</sup>
Poruchy kůže a podkoží Vzácné:	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, nadměrné pocení, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté: Vzácné:	Bolesti zad, svalové spasmy, myalgie Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Méně časté:	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté: Vzácné:	Bolest na hrudi Onemocnění připomínající chřipku, bolest
Vyšetření Méně časté: Vzácné:	Zvýšení kyseliny močové v krvi Zvýšení krevního kreatininu, krevní

- 1: na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh
- 2: pro další popis, viz bod 4.8.c.

*Dodatečné informace o jednotlivých složkách*

Dříve hlášené nežádoucí účinky jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i přípravku PritorPlus, i když nebyly v klinických studiích s tímto přípravkem zaznamenány.

Telmisartan:

Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem.

V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4%) obvykle srovnatelný s placebem (43,9%). Následně uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Infekce a infestace:

Méně časté:	Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře
Vzácné:	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>3</sup>

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Eozinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Hypersenzitivita, anafylaktické reakce
---------	--

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Srdeční poruchy

Méně časté:	Bradykardie
-------------	-------------

Gastrointestinální poruchy

Vzácné:	Žaludeční potíže
---------	------------------

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné:	Ekzém, polékový exantém, toxoalergický kožní exantém
---------	--

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné:	Artróza, bolesti šlach
---------	------------------------

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:	Poškození ledvin (včetně akutního selhání ledvin)
-------------	---

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:	Slabost (asthenie)
-------------	--------------------

Vyšetření

Vzácné: Pokles hemoglobinu

3: pro další popis, viz bod 4.8.c.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid může být příčinou hypovolemie nebo ji může zhoršovat, což by mohlo vést k poruše elektrolytové rovnováhy (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

Infekce a infestace

Není známo: Sialoadenitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: Aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktické reakce, hypersenzitivita

Endokrinní poruchy

Není známo: Nedostatečná kompenzace diabetes mellitus

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykémie, hypovolemie

Psychiatrické poruchy

Není známo: Neklid

Poruchy nervového systému

Není známo: Závratě

Poruchy oka

Není známo: Xanthopsie

Cévní poruchy

Není známo: Nekrotizující vaskulitida

Gastrointestinální poruchy

Není známo: Pankreatitida, žaludeční potíže

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: Hepatocelulární žloutenka, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: Lupus-like syndrom (syndrom napodobující lupus), reakce fotosenzitivity, vaskulitida kůže, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Není známo: Slabost

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: Intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Není známo: Pyrexie

Vyšetření

Není známo: Zvýšení hladiny triglyceridů

### *c. Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### 1. Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

#### 2. Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

## **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

**Příznaky:** Nejvýznamnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalemie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmiu spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

**Léčba:** Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Péče závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a objem tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA07

PritorPlus je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II - telmisartanu a thiazidového diuretika - hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. PritorPlus vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Telmisartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru 1 (AT<sub>1</sub>). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> a ostatních

méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80% po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Ve dvojitě zaslepené kontrolované klinické studii (n = 687 pacientů k hodnocení účinnosti) byl u subjektů, kteří neodpovídali na léčbu kombinací 80 mg/12,5 mg, prokázán přírůstek účinku na snížení krevního tlaku při podávání kombinace 80 mg/25 mg, a to ve výši 2,7/1,6 mm Hg (rozdíl adjustovaného průměru změn od výchozích hodnot systolického a diastolického krevního tlaku, STK/DTK). V následující studii s kombinací 80 mg/25 mg se krevní tlak dále snížil (což vedlo k celkovému snížení o 11,5/9,9 mm Hg (STK/DTK)).

V souhrnné analýze dvou obdobných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií v trvání 8 týdnů proti valsartanu/hydrochlorothiazidu v dávce 160 mg/25 mg (n = 2121 pacientů k hodnocení účinnosti), byl prokázán významně větší účinek na snížení krevního tlaku 2,2/1,2 mm Hg (STK/DTK, rozdíl ve změně adjustovaného průměru od výchozích hodnot) ve prospěch kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33%) vs. pacienti léčení placebem (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezh nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Účinek telmisartanu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a

snižováním draslíku v séru. Pravděpodobně blokadou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin. Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

**Absorpce:** Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42%, v dávce 160 mg 58%. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací ( $C_{max}$  a AUC) při narůstajících dávkách. Telmisartan se při opakovaném podávání v plasmě významně nekumuluje.

**Hydrochlorothiazid:** Po perorálním podání přípravku PritorPlus je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0 - 3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60%.

**Distribuce:** Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (> 99,5%), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 68% vázán na bílkoviny v plasmě a jeho distribuční objem je 0,83 - 1,14 l/kg.

**Biotransformace a eliminace:** Telmisartan: Jak po intravenózním tak i po perorálním podání telmisartanu značeného  $^{14}C$  byla většina podané dávky (> 97%) vyloučena stolicí cestou biliárního vylučování. V moči byla zjištěna pouze velmi malá množství. Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného  $^{14}C$  představuje glukuronid přibližně 11% měřené radioaktivity v plasmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl > 20 hodin.

**Hydrochlorothiazid:** Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován a je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60% perorální dávky je eliminováno v nezměněné formě během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250 - 300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10 - 15 hodin.

### Zvláštní skupiny pacientů

**Starší pacienti:** Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších 65ti let se neliší.

**Pohlaví:** Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2 - 3x vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen shledána významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Existovala zde tendence k

vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Renální vylučování nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Pacienti s poruchou funkce jater: Farmakokinetické studie u pacientů s poškozením jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti telmisartanu téměř na 100%. Poločas eliminace se u pacientů s poškozením jater nemění.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S fixní kombinací dávek 80 mg/25 mg nebyly provedeny žádné dodatečné předklinické studie. V dřívějších předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenicita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Avšak rozsáhlá zkušenost s podáváním hydrochlorothiazidu u lidí neprokázala spojitost mezi jeho podáváním a nárůstem výskytu nádorů.

Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy,  
magnesium-stearát,  
kukuřičný škrob,  
meglumin,  
mikrokrytalická celulóza,  
povidon 25,  
žlutý oxid železitý E 172,  
hydroxid sodný,  
sodná sůl karboxymethylškrobu typ A,  
sorbitol E 420.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al nebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Velikost balení: Blister s 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tabletami nebo perforovaný jednodávkový blister s 28 x 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Příležitostně lze zjistit mezi jamkami blistru oddělení vnější vrstvy blistru od vrstvy vnitřní. V tomto případě není třeba žádného zvláštního opatření.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/215/015-021

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. dubna 2002  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.