

## 1. NAZIV LIJEKA

PritorPlus 80 mg/25 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadržava 99 mg laktoze hidrata i 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Žuto-bijele dvoslojne ovalne tablete duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H9'.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

PritorPlus je kombinacija fiksne doze (80 mg telmisartana/25 mg hidroklorotiazida), indicirana kod odraslih osoba čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati s PritorPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana / 12,5 mg hidroklorotiazida) ili odraslih osoba koje su prethodno stabilizirane zasebnim terapijama telmisartana i hidroklorotiazida.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

PritorPlus namijenjen je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odogovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju

- PritorPlus 80 mg/25 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira s PritorPlus 80 mg/12,5 mg ili bolesnika koji su prethodno stabilizirani zasebnim terapijama telmisartana i hidroklorotiazida.

PritorPlus je također dostupan u jačinama 40 mg/12,5 mg i 80 mg/ 12,5 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prelaziti PritorPlus 40 mg/12,5mg jedanput dnevno. PritorPlus nije indiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost PritorPlusa u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

PritorPlus tablete namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

#### *Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

PritorPlus se mora čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopnih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $<30$  ml/min).
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istovremena primjena PritorPlusa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije antagonistom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistom receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

#### Oštećenje funkcije jetre

PritorPlus ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarno opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, PritorPlus se mora primjenjivati se s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s PritorPlusom kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

## Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalno bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

## Oštećenje funkcije bubrega i presađen bubreg

PritorPlus ne smije se primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene PritorPlusa kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s PritorPlusom je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

## Intravaskularna hipovolemija

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeve ili povraćanje. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene PritorPlusa.

## Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

## Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje ostalim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

## Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena PritorPlusa.

## Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

## Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u PritorPlusu, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili precipitacije manifestnog gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

## Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

### - Hipokalemija

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

### - Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) putem telmisartanske komponente PritorPlusa, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz PritorPlus, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca, te dijabetes melitus. Ako se uz PritorPlus istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

### - Hiponatremija i hipokloremična alkalozu

Ne postoje dokazi da PritorPlus smanjuje ili sprječava hiponatremiju induciranu diureticima. Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

### - Hiperkalcemija

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

### - Hipomagnezija

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezijom (vidjeti dio 4.5).

## Sorbitol i laktoza hidrat

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat i sorbitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze i/ili s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze, ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

## Etničke razlike

Kao i kod svih drugih antagonista receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkoviti kod snižavanja krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

## Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

## Općenito

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

## Akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja promptnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako se intraokularni tlak ne kontrolira. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

## Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Litij

Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni

uz antagoniste receptora angiotenzina II (uključujući PritorPlus). Istodobna primjena litija i PritorPlusa se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbonoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati)

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak hidroklorotiazida na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se PritorPlus uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali: (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja telmisartanom, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s povećanom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

### Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

### Metformin

Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s hidroklorotiazidom.

### Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

### Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga, se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

### Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

### Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

### Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

### Kalcijeve soli

Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati doziranje kalcija.

### Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

## Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

## Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima, ili antidepresivima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni PritorPlusa kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz antagoniste receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Studije na životinjama nisu dostatne. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji, ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.



## Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene PritorPlusa tijekom dojenja, PritorPlus se ne preporučuje, te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranju mlijeka. Primjena PritorPlusa tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se PritorPlus primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

## Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

PritorPlus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja PritorPlusa mogu se povremeno pojaviti omaglica ili omamljenost.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Ukupna incidencija i obrazac nuspojave prijavljenih uz PritorPlus 80 mg/25 mg usporedivi su s PritorPlus 80mg/12,5mg. Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

#### Tablični popis nuspojave

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ( $p \leq 0,05$ ) pri kombinaciji telmisartan plus hidroklorotiazid nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja PritorPlusom.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

#### Infekcije i infestacije

Rijetko: Bronhitis, faringitis i sinusitis

#### Poremećaji imunološkog sustva

Rijetko: Egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupus eritematozusa<sup>1</sup>

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: Hipokalemija

Rijetko: Hiperuricemija, hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	Anksioznost
Rijetko:	Depresija
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Omaglica
Manje često:	Sinkopa, parestezija
Rijetko:	Nesanica, poremećaji spavanja
Poremećaji oka	
Rijetko:	Poremećaji vida, zamućeni vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Manje često:	Tahikardija, aritmije
Krvožilni poremećaji	
Manje često:	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	
Manje često:	Dispneja
Rijetko:	Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često:	Proljev, suha usta, flatulencija
Rijetko:	Bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, povraćanje, gastritis
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko:	Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre <sup>2</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Rijetko:	Angioedem (također s fatalnim ishodom), eritem, pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često:	Bol u leđima, spazmi mišića, mialgija
Rijetko:	Artralgija, grčevi mišića, bol u udovima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	Bol u prsištu
Rijetko:	Bolest slična gripi, bol
Pretrage	
Manje često:	Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi
Rijetko:	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

<sup>1</sup> na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>2</sup> Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

### *Dodatne informacije o individualnim komponentama*

Nuspojave prethodno prijavljene s jednom od individualnih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave PritorPlusa, čak iako nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima ovoga lijeka.

#### Telmisartan:

Nuspojave su se pojavljivale s istom učestalošću kod osoba liječenih placebom i telmisartanom.

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s placebom (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Sljedeće nuspojave lijeka navedene u nastavku prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja na bolesnicima liječenim telmisartanom zbog hipertenzije ili na bolesnicima od 50 i više godina starosti s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

#### Infekcije i infestacije

Manje često: Infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava uključujući cystitis  
Rijetko: Sepsa uključujući fatalan ishod<sup>3</sup>

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: Anemija  
Rijetko: Eozinofilija, trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Preosjetljivost, anafilaktičke reakcije

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: Hiperkalemija  
Rijetko: Hipoglikemija (kod dijabetičara)

#### Srčani poremećaji

Manje često: Bradikardija

#### Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: Somnolencija

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Kašalj  
Vrlo rijetko: Intersticijska bolest pluća<sup>3</sup>

#### Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: Nelagoda u želucu

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: Ekcem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Rijetko: Artroza, bol u tetivama

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Manje često: Oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega)

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Manje često: Astenija

Pretrage:

Rijetko: Snizeni haemoglobin

<sup>3</sup> Za dodatni opis, molimo, pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati hipovolemiju, što može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave nepoznate učestalosti prijavljene uz primjenu samog hidroklorotiazida uključuju:

Infekcije i infestacije

Nepoznato: Sijaloadenitis

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato: Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: Trombocitopenija (ponekad s purpurom)

Nepoznato: Aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: Anafilaktičke reakcije, preosjetljivost

Endokrini poremećaji

Nepoznato: Neodgovarajuća kontrola dijabetes melitusa

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Hipomagnezija

Rijetko: Hiperkalcemija

Vrlo rijetko: Hipokloremijska alkalozna

Nepoznato: Anoreksija, smanjeni apetit, neravnoteža elektrolita, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija.

Psijatrijski poremećaji

Nepoznato: Nemir

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: Glavobolja

Nepoznato: Ošamućenost

Poremećaji oka

Nepoznato: Ksantopsija, akutna miopatija, akutni glaukom zatvorenog kuta

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: Nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina

Nepoznato: Pankreatitis, nelagoda u želucu

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: Hepatocelularna žutica, kolestatska žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: Sindrom nalik na lupus, reakcije fotoosjetljivosti, vaskulitis kože, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: Slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: Intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: Pireksija

Pretrage

Nepoznato: Povišeni trigliceridi

### Opis izabраниh nuspojava

#### Abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre

Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

#### Sepsa

U ispitivanju PROFESS, primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebo. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

#### Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u temporalnoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

#### Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

#### Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčem mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

## Liječenje

Telmisartan se ne uklanja hemodijalizom. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti trenutna.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

PritorPlus je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima dodatan antihipertenzivni učinak, koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. PritorPlus jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

#### Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora podtipa 1 angiotenzina II (AT<sub>1</sub>). Telmisartan izmješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan selektivno veže AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojave posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja, te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Anihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80 % nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (učinkovitost ocjenjivana na n=687 bolesnika) kod osoba koje nisu reagirale na kombinaciju 80 mg/12,5 mg, pokazao se inkrementalni učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije 80 mg/25 mg u odnosu na stalno liječenje s kombinacijom 80 mg/12,5 mg, u vrijednosti 2,7/1,6 mm Hg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost). U ispitivanju praćenja (*org. follow-up*) s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mm Hg (SKT/DKT)).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, u trajanju 8 tjedana, u odnosu na valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana na n=2 121 bolesnika, pokazao se značajno veći učinak snižavanja krvnog tlaka, u vrijednosti 2,2/1,2 mm Hg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

#### Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6 % među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8 % među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna

smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebo, s omjerom rizika od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebo u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*” (PROFESS), provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebo, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike na placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom “Kardiovaskularna prevencija”.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.



## Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ( $\sim 100\,000$  mg) (vidjeti i dio 4.4).

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka PritorPlus u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Ne smatra se da istodobna primjena hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

### Apsorpcija

Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42 % i 58 %, po istom redoslijedu. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana, s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6 % uz tabletu od 40 mg i oko 19 % nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet s ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene PritorPlusa, vršne koncentracije hidroklorotiazida postižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60 %.

### Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme ( $>99,5$  %), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, ukazujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 68 % veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83-1,14 l/kg.

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze  $^{14}\text{C}$ -označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

### Eliminacija

Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene  $^{14}\text{C}$  označenog telmisartana, većina primijenjene doze ( $>97$  %) eliminira se u fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je  $>1500$  ml/min. Poluvrijeme eliminacije je  $>20$  sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Poluvrijeme

eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

#### Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) pri rastućim dozama.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

#### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih osoba i osoba mlađih od 65 godina.

#### Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2-3 puta veće kod žena nego kod muškaraca.

Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama hidroklorotiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Renalna ekskrecija ne sudjeluje u klirensu telmisartana. Na osnovi skromnog iskustva kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30-60 ml/min, prosjek oko 50 ml/min), nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemodijalizom. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

#### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100 %. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu izvedene pretkliničke studije s fiksnom kombinacijom 80 mg/25 mg. Prethodne pretkliničke studije sigurnosti izvedene s istodobnom primjenom telmisartana i hidroklorotiazida na normotenzivnim štakorima i psima, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedivoj s onima u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s antagonistima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogen i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaklomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su niža tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Međutim, opsežno iskustvo primjene hidroklorotiazida u ljudi nije pokazalo vezu između njegove primjene i povećanja neoplazmi.

U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
škrob, kukuruzni  
meglumin  
celuloza, mikrokristalična  
povidon (K25)  
željezov oksid, crveni (E172)  
natrijev hidroksid  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al ili PA/PA/Al/PVC/Al). Jedan blister sadržava 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja:

- Blister s 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

PritorPlus je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera tek neposredno prije primjene.

Povremeno se može primjetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/215/015-021

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. travnja 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2007.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10/2018

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.