

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 112 mg laktosemonohydrat tilsvarende 107 mg vannfri laktose.

Hver tablett inneholder 169 mg sorbitol (E420).

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 112 mg laktosemonohydrat tilsvarende 107 mg vannfri laktose.

Hver tablett inneholder 338 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

Rød og hvit, avlang, 5,2 mm tosjiaktstablett preget med kode "H4".

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

Rød og hvit, avlang, 6,2 mm tosjiaktstablett preget med kode "H8".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon.

PritorPlus (kombinasjon av 40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ) og 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) er beregnet til voksne som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den faste dosekombinasjonen skal tas av pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene. Individuell dosetitrering med hvert av de to virkestoffene anbefales før bytte til den faste kombinasjonen. Når det er klinisk relevant kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes.

- PritorPlus 40 mg/12,5 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med Pritor 40 mg
- PritorPlus 80 mg/12,5 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med Pritor 80 mg

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Periodisk kontroll av nyrefunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overskride PritorPlus 40 mg/12,5 mg en gang daglig. Den faste dosekombinasjonen er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av den faste dosekombinasjonen hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene med den faste dosekombinasjonen er til oralt bruk en gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

PritorPlus skal oppbevares i forseglet blister pga tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrasjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor sulfonamidderivater (siden HCTZ er et sulfonamidderivat)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kolestase og galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi

Samtidig bruk av telmisartan/HCTZ og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Disse pasientene kan forventes å ha redusert metabolisme i lever for telmisartan.

I tillegg skal telmisartan/HCTZ brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det finnes ingen klinisk erfaring med telmisartan/HCTZ hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med en gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/HCTZ hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Da erfaringen med telmisartan/HCTZ er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig kontroll av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivåene i serum. Azotemi assosiert til tiaziddiuretika kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med hyponatremi og/eller hypovolemi pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan/HCTZ startes.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kationus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan/HCTZ anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med aorta- og mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen, mens hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetikum og telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor monitorering av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan demaskeres under tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er sett ved tiazidbehandling. Ved dosen 12,5 mg, som i dette legemidlet, er imidlertid ingen eller ubetydelige effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme eller urinsyregikt utløses hos enkelte pasienter ved tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas hos pasienter som får behandling med diuretika.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan forårsake væske- og elektrolyttforstyrrelser (inklusive hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsymptomer på væske- og elektrolyttforstyrrelser er munntørhet, tørste, asteni, letargi, døsighet, uro, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale symptomer som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

- Hypokalemi

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan redusere den diuretikainduerte hypokalemien. Risikoen for hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med sterk diurese, pasienter med utilstrekkelig inntak av elektrolytter og pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkalemi

Omvendt kan hyperkalemi forekomme pga. telmisartans antagonistiske virkning på angiotensin II (AT₁)-reseptorene. Selv om klinisk signifikant hyperkalemi ikke er dokumentert for telmisartan/HCTZ, er nyreinsuffisiens og/eller hjertesvikt samt diabetes mellitus risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter bør bare brukes med forsiktighet sammen med telmisartan/HCTZ (se pkt. 4.5).

- Hyponatremi og hypokloremisk alkalose

Det finnes ikke data som viser at telmisartan/HCTZ reduserer eller forebygger diuretikainduert hyponatremi. Kloridunderskudd er som regel lite og krever vanligvis ingen behandling.

- Hyperkalsemi

Tiazider kan redusere urinutskillelsen av kalsium og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsium når det ikke foreligger kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være symptom på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester for parathyreoideafunksjonen.

- Hypomagnesemi

Tiazider kan øke urinutskillelsen av magnesium og kan gi hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Etniske forskjeller

Som alle andre angiotensin II-reseptorantagonister synes telmisartan å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte enn hos ikke-svarte, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertenikere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Generelt

Hypersensitivetsreaksjoner overfor HCTZ kan forekomme hos pasienter med eller uten anamnese for allergi eller bronkialastma, men er mer sannsynlig hos pasienter med slik bakgrunn.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert ved bruk av tiazider inkludert HCTZ.

Fotosensitivetsreaksjoner har vært rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en fotosensitivetsreaksjon under behandling, anbefales det å stoppe behandlingen. Hvis readministrering anses som nødvendig, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstig UVA-lys.

Koroidal effusjon, akutt myopi og trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid er et sulfonamid som kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon resulterende i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og trangvinkelglaukom. Symptomer som

omfatter akutt nedsatt synsskarphet eller øyesmerter oppstår typisk innen timer til uker etter oppstart av PritorPlus. Ubehandlet trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Primær behandling er å seponere hydroklortiazid så fort som mulig. Rask medisinsk eller kirurgisk behandling må overveies hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Sulfonamid eller penicillinallergi kan være risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av HCTZ.

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør PritorPlus seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Laktose

Hver tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter inneholder 169 mg sorbitol i hver tablett.

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Sjeldne tilfeller er også rapportert for angiotensin II-reseptorantagonister (inkl. telmisartan/HCTZ). Samtidig bruk av litium og telmisartan/HCTZ anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen viser seg absolutt nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium ved samtidig bruk.

Legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f eks andre diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, benzylopenicillinnatrium, salisylsyre og derivater)

Kontroll av kaliumnivåene i plasma anbefales hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan. Disse legemidlene kan forsterke effekten av HCTZ på serumkalium (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan øke kaliumnivåene eller inducere hyperkalemi (f eks ACE-hemmere, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige saltsubstitutter, ciklosporin eller andre legemidler som heparinnatrium)

Hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan, anbefales kontroll av kaliumnivåene i plasma. Basert på erfaring med andre legemidler som nedsetter renin-angiotensinsystemet, kan samtidig bruk av ovennevnte legemidler føre til økt serumkalium og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumkalium og EKG anbefales når telmisartan/HCTZ brukes samtidig med legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser (f eks digitalisglykosider, antiarytmika). Det samme gjelder for følgende "torsades de pointes"-induserende legemidler (inklusive visse antiarytmika), da hypokalemi er en predisponerende faktor for "torsades de pointes" hjertearytmi.

- klasse Ia antiarytmika (f eks kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III antiarytmika (f eks amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- visse antipsykotiske midler (f eks tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre: (f eks bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte arytmier (se pkt. 4.4).

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale preparater og insulin)

Dosejustering av antidiabetisk behandling kan være påkrevet (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin bør brukes med forsiktighet: Risiko for melkesyreacidose induert av en mulig funksjonell nyresvikt knyttet til HCTZ.

Kolestyramin og kolestipol

Absorpsjonen av HCTZ nedsettes av anioniske ionebytteresiner.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med

nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Blodtrykksøkende aminer (f eks noradrenalin)

Effekten av disse aminene kan reduseres.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f eks tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan potenseres av HCTZ.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (f. eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig da HCTZ kan øke urinsyrenivået i serum. Økt dose av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig bruk av tiazider kan øke insidensen av hypersensitivetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdosen eventuelt justeres.

Betablokkere og diazoxid

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoxid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge legemidler (f eks atropin, biperidin) kan øke den biologiske tilgjengeligheten av tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømmingshastighet.

Amantadin

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger av amantadin.

Cytotoksiske legemidler (f eks cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekt.

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av telmisartan/HCTZ hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes.

Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av HCTZ under graviditet, spesielt under første trimester.

Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på HCTZs farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster – placenta-perfusjon og medføre ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni hos fostre og nyfødte.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta, bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør derfor ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan/HCTZ ved amming, er telmisartan/HCTZ ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker diurese kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av telmisartan/HCTZ under amming anbefales ikke. Hvis telmisartan/HCTZ brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av telmisartan og HCTZ på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PritorPlus kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller søvnighet kan noen ganger forekomme når man tar telmisartan/HCTZ.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den mest vanlige rapporterte bivirkningen er svimmelhet. Alvorlig angioødem kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Den totale insidensen av bivirkninger rapportert for telmisartan/HCTZ var sammenlignbar med den rapportert for telmisartan alene i randomiserte kontrollerte studier med 1471 pasienter randomisert til behandling med telmisartan pluss HCTZ (835) eller telmisartan alene (636). Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dose og bivirkning og det ble ikke vist noen korrelasjon til pasientenes kjønn, alder eller rase.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier og som forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) med telmisartan pluss HCTZ enn med placebo er vist under i henhold til organsystem. Bivirkninger som er kjent for hvert av virkestoffene gitt alene, men som ikke ble sett i kliniske utprøvinger kan forekomme ved behandling med telmisartan/HCTZ.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: Bronkitt, faryngitt, sinusitt

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus¹

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hypokalemi
Sjeldne: Hyperurikemi, hyponatremi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Angst
Sjeldne: Depresjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet
Mindre vanlige: Synkope, parestesier
Sjeldne: Insomnia, søvnforstyrrelser

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser, tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: Vertigo

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Takykardi, arytmier

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné
Sjeldne: Respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Diaré, munntørrehet, flatulens
Sjeldne: Abdominalmerter, obstipasjon, dyspepsi, oppkast, gastritt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon/leversykdom²

Hud- og underhudssykdommer	
Sjeldne:	Angioødem (også med fatalt utfall), erytem, pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	Ryggsmerter, muskelspasmer, myalgi
Sjeldne:	Artralgi, muskelkramper, smerte i armer og ben
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Brystmerter
Sjeldne:	Influensalignende sykdom, smerte
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	Økt urinsyre i blodet
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet, økt kreatininkinase i blodet, økte leverenzzymer

- 1: Utifra erfaringer etter markedsføring
- 2: For ytterligere beskrivelse se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene

Tidligere rapporterte bivirkninger for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for PritorPlus selv om de ikke er observert i kliniske utprøvinger.

Telmisartan:

Bivirkninger forekom med omtrent samme frekvens hos placebo- og telmisartanbehandlede pasienter.

Den totale insidens av bivirkninger rapportert for telmisartan (41,4 %) var vanligvis sammenlignbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerte studier. Bivirkningene angitt i listen under er akkumulert fra alle kliniske utprøvinger på pasienter behandlet med telmisartan for hypertensjon eller på pasienter 50 år eller eldre, med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige:	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, inkludert cystitt
Sjeldne:	Sepsis inkludert fatal utgang ³
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Eosinofili, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitet, anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetes pasienter)
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Bradykardi
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Søvnhighet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Hoste
Svært sjeldne:	Interstitiell lungesykdom ³
Gastrointestinale sykdommer	
Sjeldne:	Magebesvær
Hud- og underhudssykdommer	
Sjeldne:	Eksem, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Sjeldne:	Artrose, senesmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Asteni
Undersøkelser:	
Sjeldne:	Redusert hemoglobin
3: For ytterligere beskrivelse se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger	
<u>Hydroklortiazid:</u>	
Hydroklortiazid kan forårsake eller forverre hypovolemi som kan føre til elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).	
Bivirkninger av ukjent frekvens rapportert ved bruk av hydroklortiazid alene omfatter:	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Ikke kjent:	Sialoadenitt
Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)	
Ikke kjent:	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni (noen ganger med purpura)
Ikke kjent:	Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Anafylaktiske reaksjoner, hypersensitivitet
Endokrine sykdommer	
Ikke kjent:	Utilstrekkelig kontroll av diabetes mellitus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	Hypomagnesemi
Sjeldne:	Hyperkalsemi
Svært sjeldne:	Hypokloremisk alkalose

Ikke kjent:	Anoreksi, nedsatt appetitt, elektrolyttforstyrrelser, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi
Psykiatriske lidelser	
Ikke kjent:	Rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Hodepine
Ikke kjent:	Ørhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer	
Ikke kjent:	Xantopsi, akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
Karsykdommer	
Ikke kjent:	Nekrotiserende vaskulitt
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme
Ikke kjent:	Pankreatitt, magebesvær
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent:	Hepatocellulær gulsott, kolestatisk gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent:	Lupus-lignende syndrom, fotosensitivitetsreaksjoner, kutan vaskulitt, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent:	Svakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent:	Interstitiell nefritt, nyredysfunksjon, glykosuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent:	Pyreksi
Undersøkelser	
Ikke kjent:	Forhøyede triglyseridverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormal leverfunksjon / leversykdom

Utifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Sepsis

I PROFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon vedrørende overdosering av telmisartan hos mennesket. Det er ikke klarlagt i hvilken grad HCTZ elimineres ved hemodialyse.

Symptomer

De mest fremtredende symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi. Bradykardi, svimmelhet, oppkast, økt serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert. Overdosering med HCTZ viser seg ved elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av kraftig diurese. De vanligste symptomene på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan gi muskeltremor og/eller forsterke arytmier ved samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonist og diuretikum, ATC-kode: C09D A07

PritorPlus er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse virkestoffene har en additiv antihypertensiv effekt ved at blodtrykket reduseres i større grad enn med hver av substansene alene. PritorPlus gitt en gang daglig gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon innen det terapeutiske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en effektiv og spesifikk angiotensin II-reseptor subtype 1 (AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende

enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

En 80 mg dose telmisartan, gitt til friske frivillige forsøkspersoner, hemmer nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazidene er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av HCTZ reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av HCTZ, og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6–12 timer.

Farmakodynamiske effekter

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4–8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger over siste 4 timer før neste dose. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40 mg og 80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket gradvis over flere dager tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound"-hypertensjon (rask blodtrykksstigning).

Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger var insidensen av tørrhøste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25 620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidligere kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93–1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90–1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n = 2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81–1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76–1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85–1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00–2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14–3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging».

Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell

oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med HCTZ fører til redusert kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten av den faste kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er foreløpig ikke kjent.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt doseresponsforhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\ 000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se også pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PritorPlus i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av HCTZ og telmisartan synes ikke å påvirke hverandres farmakokinetikk hos friske individer.

Absorpsjon

Telmisartan: Ved peroral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon av telmisartan 0,5–1,5 time etter inntak. Absolutt biologisk tilgjengelighet for telmisartan 40 mg og 160 mg var henholdsvis 42 % og 58 %. Samtidig matinntak reduserer den biologiske tilgjengelighet av telmisartan med en reduksjon i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) på 6 % etter en dose på 40 mg og ca. 19 % etter 160 mg. Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid: Ved peroral administrering av den faste dosekombinasjonen nås maksimal plasmakonsentrasjon av HCTZ ca 1,0–3,0 timer etter inntak. Basert på den kumulative renale utskillelsen av HCTZ var den absolutte biologiske tilgjengelighet ca. 60 %.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner ($>99,5$ %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for telmisartan er ca. 500 l, noe som indikerer binding også til vev.

Hydroklortiazid er 68 % bundet til plasmaproteiner og distribusjonsvolumet er 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til farmakologisk inaktivt acylglukuronid. Glukuronidet av morsubstansen er den eneste metabolitten identifisert i menneske. Etter en enkeltdose ^{14}C -merket telmisartan utgjør glukuronidet ca. 11 % av målt radioaktivitet i plasma. Cytokrom P450 isoenzymet deltar ikke i metaboliseringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseres ikke i menneske.

Eliminasjon

Telmisartan: Etter intravenøs eller oral administrering av ¹⁴C-merket telmisartan elimineres mesteparten av administrert dose (>97 %) i fæces via gallen. Kun ubetydelige mengder gjenfinnes i urinen. Total plasmaclearance av telmisartan etter oral administrering er >1500 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid er >20 timer.

Hydroklortiazid utskilles nesten fullstendig i urinen som uforandret substans. Ca. 60 % av peroral dose elimineres innen 48 timer. Renal clearance er ca. 250–300 ml/min. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid er 10–15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken til oralt administrert telmisartan er ikke-lineær for doser fra 20–160 mg, med mer enn proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen (C_{max} og AUC) med økende dose. Hydroklortiazid utviser lineær farmakokinetikk.

Farmakokinetikk i spesifikke populasjoner

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos eldre og pasienter under 65 år.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av telmisartan er vanligvis 2–3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn. I kliniske utprøvinger ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økning i blodtryksrespons eller i insidens av ortostatisk hypotensjon hos kvinner. Ingen dosejustering er nødvendig. Det var en tendens til høyere plasmakonsentrasjoner av HCTZ hos kvinner enn hos menn. Dette antas ikke å ha klinisk relevans.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal utskillelse bidrar ikke til eliminasjonen av telmisartan. Basert på begrenset erfaring hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–60 ml/min, gjennomsnittsverdi ca. 50 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Telmisartan elimineres ikke fra blodet ved hemodialyse. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshastigheten for HCTZ redusert. I en typisk studie av pasienter med gjennomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min økte eliminasjonshalveringstiden for HCTZ. Hos pasienter uten egen nyrefunksjon er halveringstiden for eliminasjonen ca. 34 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier med samtidig administrering av telmisartan og HCTZ til normotensive rotter og hunder, viste doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå ingen effekter som ikke allerede er observert for hver av substansene alene. De toksikologiske funnene synes ikke å være relevante for human terapeutisk bruk.

Følgende skadelige effekter er velkjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister: Reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin), økt plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi av juxtaglomerulære celler og gastrointestinale skader. Gastrointestinale sår kunne motvirkes/forbedres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning og samling av dyrene i grupper. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Disse funnene synes å være et resultat av telmisartans farmakologiske aktivitet.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i in-vitro studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus med telmisartan. Studier med HCTZ har gitt usikre bevis for genotoksisk eller karsinogen effekt i visse eksperimentelle modeller. Bred klinisk erfaring med HCTZ hos mennesker har imidlertid ikke vist noen sammenheng mellom behandling med hydroklortiazid og tumorsykdom.

For føtotoksisk potensiale av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid se pkt. 4.6.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Rødt jernoksid (E172)
Natriumhydroksid
Natriumstivelseglykolat (type A)
Sorbitol (E420).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelser:

- Blisterpakninger med 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter eller
- Perforert endose blister med 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

PritorPlus skal oppbevares i den forseglede blisterpakningen på grunn av tablettenes hygroscopiske egenskaper. Tablettene skal tas ut av blisterpakningen kort tid før administrering.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Ingen tiltak er nødvendig hvis dette skulle forekomme.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter
EU/1/02/215/001-005, 011, 013

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter
EU/1/02/215/006-010, 012, 014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2002
Dato for siste fornyelse: 14. mai 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 99 mg laktosemonohydrat tilsvarende 94 mg vannfri laktose.

Hver tablett inneholder 338 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Gul og hvit, avlang, 6,2 mm tosjiaktstulett preget med kode "H9".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon.

PritorPlus (kombinasjon av 80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid (HCTZ)) er beregnet til voksne som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med PritorPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) eller til voksne som allerede er stabilisert på telmisartan og HCTZ gitt hver for seg.

4.2 Dosering og administrasjonsmåde

Dosering

Den faste dosekombinasjonen skal tas av pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene. Individuell dosetitrering med hvert av de to virkestoffene anbefales før bytte til den faste kombinasjonen. Når det er klinisk relevant kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes.

- PritorPlus 80 mg/25 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med PritorPlus 80 mg/12,5 mg eller til pasienter som allerede er stabilisert på telmisartan og HCTZ gitt hver for seg.

PritorPlus finnes også i styrkene 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Periodisk kontroll av nyrefunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overskride PritorPlus 40 mg/12,5 mg en gang daglig. Den faste dosekombinasjonen er kontraindisert hos

pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av den faste dosekombinasjonen hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene med den faste dosekombinasjonen er til oralt bruk en gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet:

PritorPlus skal oppbevares i forseglet blister pga tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrasjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor sulfonamidderivater (siden HCTZ er et sulfonamidderivat)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kolestase og galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi

Samtidig bruk av telmisartan/HCTZ og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Disse pasientene kan forventes å ha redusert metabolisme i lever for telmisartan.

I tillegg skal telmisartan/HCTZ brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det finnes ingen klinisk erfaring med telmisartan/HCTZ hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med en gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Telmisartan/HCTZ skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/HCTZ hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Da erfaringen med telmisartan/HCTZ er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, anbefales

regelmessig kontroll av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivåene i serum. Azotemi assosiert til tiaziddiuretika kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med hyponatremi og/eller hypovolemi pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan/HCTZ startes.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan/HCTZ anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med aorta- og mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen, mens hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetikum og telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor monitorering av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan demaskeres under tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er sett ved tiazidbehandling. Ved dosen 12,5 mg, som i dette legemidlet, er imidlertid ingen eller ubetydelige effekter rapportert.

Hyperurikemi kan forekomme eller urinsyregikt utløses hos enkelte pasienter ved tiazidbehandling.

Elektolyttforstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas hos pasienter som får behandling med diuretika.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan forårsake væske- og elektrolyttforstyrrelser (inklusive hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsymptomer på væske- og elektrolyttforstyrrelser er munntørhet, tørste, asteni, letargi, døsighet, uro, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale symptomer som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

- Hypokalemi

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan redusere den diuretikainduerte hypokalemien. Risikoen for hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med sterk diurese, pasienter med utilstrekkelig inntak av

elektrolytter og pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- **Hyperkalemi**

Omvendt kan hyperkalemi forekomme pga. telmisartans antagonistiske virkning på angiotensin II (AT₁)-reseptorene. Selv om klinisk signifikant hyperkalemi ikke er dokumentert for telmisartan/HCTZ, er nyreinsuffisiens og/eller hjertesvikt samt diabetes mellitus risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter bør bare brukes med forsiktighet sammen med telmisartan/HCTZ (se pkt. 4.5).

- **Hyponatremi og hypokloremisk alkalose**

Det finnes ikke data som viser at telmisartan/HCTZ reduserer eller forebygger diuretikainduisert hyponatremi. Kloridunderskudd er som regel lite og krever vanligvis ingen behandling.

- **Hyperkalsemi**

Tiazider kan redusere urinutskillelsen av kalsium og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsium når det ikke foreligger kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være symptom på skjult hyperparathyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester for parathyreoideafunksjonen.

- **Hypomagnesemi**

Tiazider kan øke urinutskillelsen av magnesium og kan gi hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Etniske forskjeller

Som alle andre angiotensin II-reseptorantagonister synes telmisartan å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte enn hos ikke-svarte, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertonikere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Generelt

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor HCTZ kan forekomme hos pasienter med eller uten anamnese for allergi eller bronkialastma, men er mer sannsynlig hos pasienter med slik bakgrunn.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert ved bruk av tiazider inkludert HCTZ.

Fotosensitivitetsreaksjoner har vært rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en fotosensitivitetsreaksjon under behandling, anbefales det å stoppe behandlingen. Hvis readministrering anses som nødvendig, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstig UVA-lys.

Koroidal effusjon, akutt myopi og trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid er et sulfonamid som kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon resulterende i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og trangvinkelglaukom. Symptomer som omfatter akutt nedsatt synsskarphet eller øyesmerter oppstår typisk innen timer til uker etter oppstart av PritorPlus. Ubehandlet trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Primær behandling er å seponere hydroklortiazid så fort som mulig. Rask medisinsk eller kirurgisk behandling må overveies hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Sulfonamid eller penicillinallergi kan være risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av HCTZ.

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør PritorPlus seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Laktose

Hver tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol

PritorPlus 80 mg/25 mg tabletter inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gi dette legemidlet.

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Sjeldne tilfeller er også rapportert for angiotensin II-reseptorantagonister (inkl. telmisartan/HCTZ). Samtidig bruk av litium og telmisartan/HCTZ anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen viser seg absolutt nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium ved samtidig bruk.

Legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f eks andre diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salisylsyre og derivater) Kontroll av kaliumnivåene i plasma anbefales hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan. Disse legemidlene kan forsterke effekten av HCTZ på serumkalium (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan øke kaliumnivåene eller indusere hyperkalemi (f eks ACE-hemmere, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige saltsubstitutter, ciklosporin eller andre legemidler som heparinnatrium)

Hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen HCTZ/telmisartan, anbefales kontroll av kaliumnivåene i plasma. Basert på erfaring med andre legemidler som nedsetter renin-angiotensinsystemet, kan samtidig bruk av ovennevnte legemidler føre til økt serumkalium og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumkalium og EKG anbefales når telmisartan/HCTZ brukes samtidig med legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser (f eks digitalisglykosider, antiarytmika). Det samme gjelder for følgende "torsades de pointes"-induserende legemidler (inklusive visse antiarytmika), da hypokalemi er en predisponerende faktor for "torsades de pointes" hjertearytmi.

- klasse Ia antiarytmika (f eks kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III antiarytmika (f eks amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- visse antipsykotiske midler (f eks tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre: (f eks bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte arytmier (se pkt. 4.4).

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale preparater og insulin)

Dosejustering av antidiabetisk behandling kan være påkrevet (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin bør brukes med forsiktighet: Risiko for melkesyreacidose indusert av en mulig funksjonell nyresvikt knyttet til HCTZ.

Kolestyramin og kolestipol

Absorpsjonen av HCTZ nedsettes av anioniske ionebytteresiner.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Blodtrykksøkende aminer (f eks noradrenalin)

Effekten av disse aminene kan reduseres.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f eks tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan potenseres av HCTZ.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (f. eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig da HCTZ kan øke urinsyrenivået i serum. Økt dose av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig bruk av tiazider kan øke insidensen av hypersensitivetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdosen eventuelt justeres.

Betablokkere og diazoxid

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoxid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperidin) kan øke den biologiske tilgjengeligheten av tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger av amantadin.

Cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekt.

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av telmisartan/HCTZ hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av HCTZ under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på HCTZs farmakologiske

virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster – placenta-perfusjon og medføre ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni hos fostre og nyfødte. På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta, bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskaphypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør derfor ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan/HCTZ ved amming, er telmisartan/HCTZ ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker diurese kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av telmisartan/HCTZ under amming anbefales ikke. Hvis telmisartan/HCTZ brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av telmisartan og HCTZ på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PritorPlus kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller søvnighet kan noen ganger forekomme når man tar telmisartan/HCTZ.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den mest vanlige rapporterte bivirkningen er svimmelhet. Alvorlig angioødem kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Den totale insidensen av bivirkninger og bivirkningsmønsteret rapportert for PritorPlus 80 mg/25 mg var sammenlignbar med PritorPlus 80 mg/12,5 mg. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dose og bivirkning og det ble ikke vist noen korrelasjon til pasientenes kjønn, alder eller rase.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier og som forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) med telmisartan pluss HCTZ enn med placebo er vist under i henhold til organsystem. Bivirkninger som er kjent for hvert av virkestoffene gitt alene, men som ikke ble sett i kliniske utprøvinger kan forekomme ved behandling med telmisartan/HCTZ.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne:

Bronkitt, faryngitt, sinusitt

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus¹

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Sjeldne:	Hypokalemi Hyperurikemi, hyponatremi
Psykiatriske lidelser Mindre vanlige: Sjeldne:	Angst Depresjon
Nevrologiske sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	Svimmelhet Synkope, parestesier Insomnia, søvnforstyrrelser
Øyesykdommer Sjeldne:	Synsforstyrrelser, tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint Mindre vanlige:	Vertigo
Hjertesykdommer Mindre vanlige:	Takykardi, arytmier
Karsykdommer Mindre vanlige:	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne:	Dyspné Respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	Diaré, munntørrehet, flatulens Abdominalmerter, obstipasjon, dyspepsi, oppkast, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne:	Unormal leverfunksjon/leversykdom ²
Hud- og underhudssykdommer Sjeldne:	Angioødem (også med fatalt utfall), erytem, pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige: Sjeldne:	Ryggsmerter, muskelspasmer, myalgi Artralgi, muskelkramper, smerte i armer og ben
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige:	Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Mindre vanlige: Sjeldne:	Brystmerter Influensalignende sykdom, smerte
Undersøkelser Mindre vanlige: Sjeldne:	Økt urinsyre i blodet Økt kreatinin i blodet, økt kreatininkinase i blodet, økte leverenzzymer

- 1: Utifra erfaringer etter markedsføring
- 2: For ytterligere beskrivelse se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene

Tidligere rapporterte bivirkninger for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for PritorPlus selv om de ikke er observert i kliniske utprøvinger.

Telmisartan:

Bivirkninger forekom med omtrent samme frekvens hos placebo- og telmisartanbehandlede pasienter.

Den totale insidens av bivirkninger rapportert for telmisartan (41,4 %) var vanligvis sammenlignbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerte studier. Bivirkningene angitt i listen under er akkumulert fra alle kliniske utprøvinger på pasienter behandlet med telmisartan for hypertensjon eller på pasienter 50 år eller eldre, med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige:	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, inkludert cystitt
Sjeldne:	Sepsis inkludert fatal utgang ³

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi,
Sjeldne:	Eosinofili, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Hypersensitivitet, anafylaktiske reaksjoner
----------	---

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetes pasienter)

Hjertesykdommer

Mindre vanlige:	Bradykardi
-----------------	------------

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne:	Søvnighet
----------	-----------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige:	Hoste
Svært sjeldne:	Interstitiell lungesykdom ³

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne:	Magebesvær
----------	------------

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne:	Eksem, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon
----------	---

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne:	Artrose, senesmerter
----------	----------------------

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt)
-----------------	--

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige:	Asteni
-----------------	--------

Undersøkelser:
Sjeldne: Redusert hemoglobin

3: For ytterligere beskrivelse se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan forårsake eller forverre hypovolemi som kan føre til elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Bivirkninger av ukjent frekvens rapportert ved bruk av hydroklortiazid alene omfatter:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Ikke kjent: Sialoadenitt

Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)

Ikke kjent: Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: Trombocytopeni (noen ganger med purpura)
Ikke kjent: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmargssvikt, leukopeni, nøyтроpeni, agranulocytose

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktiske reaksjoner, hypersensitivitet

Endokrine sykdommer

Ikke kjent: Utilstrekkelig kontroll av diabetes mellitus

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypomagnesemi
Sjeldne: Hyperkalsemi
Svært sjeldne: Hypokloremisk alkalose
Ikke kjent: Anoreksi, nedsatt appetitt, elektrolyttforstyrrelser, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: Rastløshet

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Hodepine
Ikke kjent: Ørhet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Øyesykdommer

Ikke kjent: Xantopsi, akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon

Karsykdommer

Ikke kjent: Nekrotiserende vaskulitt

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Ikke kjent:	Pankreatitt, magebesvær
Sykdommer i lever og galleveier Ikke kjent:	Hepatocellulær gulsott, kolestatisk gulsott
Hud- og underhudssykdommer Ikke kjent:	Lupus-lignende syndrom, fotosensitivitetsreaksjoner, kutan vaskulitt, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Ikke kjent:	Svakhet
Sykdommer i nyre og urinveier Ikke kjent:	Interstitiell nefritt, nyredysfunksjon, glykosuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Ikke kjent:	Pyreksi
Undersøkelser Ikke kjent:	Forhøyede triglyseridverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormal leverfunksjon / leversykdom

Utifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Sepsis

I PRoFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon vedrørende overdosering av telmisartan hos mennesket. Det er ikke klarlagt i hvilken grad HCTZ elimineres ved hemodialyse.

Symptomer

De mest fremtredende symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi. Bradykardi, svimmelhet, oppkast, økt serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert. Overdosering med HCTZ viser seg ved elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på

grunn av kraftig diurese. De vanligste symptomene på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan gi muskelkramper og/eller forsterke arytmier ved samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonist og diuretikum, ATC-kode: C09D A07

PritorPlus er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse virkestoffene har en additiv antihypertensiv effekt ved at blodtrykket reduseres i større grad enn med hver av substansene alene. PritorPlus gitt en gang daglig gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon innen det terapeutiske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en effektiv og spesifikk angiotensin II-reseptor subtype 1 (AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

En 80 mg dose telmisartan, gitt til friske frivillige forsøkspersoner, hemmer nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazidene er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av HCTZ reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av HCTZ og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6–12 timer.

Farmakodynamiske effekter

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4–8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger over siste 4 timer før neste dose. Dette

bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtryksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40 mg og 80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

I en dobbel-blind kontrollert klinisk utprøving (n=687 pasienter evaluert for effekt) med pasienter som ikke responderte på kombinasjonen 80 mg/12,5 mg, ble det vist en økning (forskjell i justert gjennomsnittlig endring fra baseline) i blodtrykkssenkende effekt på 2,7/1,6 mm Hg (systolisk/diastolisk blodtrykk) sammenlignet med fortsatt behandling med 80 mg/12,5 mg. I en oppfølgingsstudie med kombinasjonen 80 mg/25 mg ble blodtrykket ytterligere redusert (totalt en blodtryksreduksjon på 11,5/9,9 mm Hg (systolisk/diastolisk blodtrykk)).

I en samlet analyse av to tilsvarende 8 ukers dobbel-blind placebokontrollerte kliniske studier mot valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n=2121 pasienter evaluert for effekt) ble det vist en signifikant større blodtrykkssenkende effekt (forskjell i justert gjennomsnittlig endring fra baseline) på 2,2/1,2 mm Hg (systolisk/diastolisk blodtrykk) i favør av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg.

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket gradvis over flere dager tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound"-hypertensjon (rask blodtryksstigning). Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25 620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidligere kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93–1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90–1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n = 2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære,

sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81–1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76–1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85–1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00–2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14–3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging».

Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med HCTZ fører til redusert kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten av den faste kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er foreløpig ikke kjent.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt doseresponsforhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PritorPlus i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av HCTZ og telmisartan synes ikke å påvirke hverandres farmakokinetikk hos friske individer.

Absorpsjon

Telmisartan: Ved peroral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon av telmisartan 0,5–1,5 time etter inntak. Absolutt biologisk tilgjengelighet for telmisartan 40 mg og 160 mg var henholdsvis 42 % og 58 %. Samtidig matinntak reduserer den biologiske tilgjengelighet av telmisartan med en reduksjon i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) på 6 % etter en dose på 40 mg og ca. 19 % etter 160 mg. Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid: Ved peroral administrering av den faste dosekombinasjonen nås maksimal plasmakonsentrasjon av HCTZ ca 1,0–3,0 timer etter inntak. Basert på den kumulative renale utskillelsen av HCTZ var den absolutte biologiske tilgjengelighet ca. 60 %.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner ($>99,5$ %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for telmisartan er ca. 500 l, noe som indikerer binding også til vev.

Hydroklortiazid er 68 % bundet til plasmaproteiner og distribusjonsvolumet er 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til farmakologisk inaktivt acylglukuronid. Glukuronidet av morsubstansen er den eneste metabolitten identifisert i menneske. Etter en enkeltdose ^{14}C -merket telmisartan utgjør glukuronidet ca. 11 % av målt radioaktivitet i plasma. Cytokrom P450 isoenzymet deltar ikke i metabolismeringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseres ikke i menneske.

Eliminasjon

Telmisartan: Etter intravenøs eller oral administrering av ^{14}C -merket telmisartan elimineres mesteparten av administrert dose (>97 %) i fæces via gallen. Kun ubetydelige mengder gjenfinnes i urinen. Total plasmaclearance av telmisartan etter oral administrering er >1500 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid er >20 timer.

Hydroklortiazid utskilles nesten fullstendig i urinen som uforandret substans. Ca. 60% av peroral dose elimineres innen 48 timer. Renal clearance er ca. 250–300 ml/min. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid er 10–15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken til oralt administrert telmisartan er ikke-lineær for doser fra 20–160 mg, med mer enn proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen (C_{\max} og AUC) med økende dose. Hydroklortiazid utviser lineær farmakokinetikk.

Farmakokinetikk i spesifikke populasjoner

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos eldre og pasienter under 65 år.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av telmisartan er vanligvis 2–3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn. I kliniske utprøvinger ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økning i blodtryksrespons eller i insidens av ortostatisk hypotensjon hos kvinner. Ingen dosejustering er nødvendig. Det var en tendens til høyere plasmakonsentrasjoner av HCTZ hos kvinner enn hos menn. Dette antas ikke å ha klinisk relevans.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal utskillelse bidrar ikke til eliminasjonen av telmisartan. Basert på begrenset erfaring hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–60 ml/min, gjennomsnittsverdi ca. 50 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Telmisartan elimineres ikke fra blodet ved hemodialyse. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshastigheten for HCTZ redusert. I en typisk studie av pasienter med gjennomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min økte eliminasjonshalveringstiden for HCTZ. Hos pasienter uten egen nyrefunksjon er halveringstiden for eliminasjonen ca. 34 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen ytterligere prekliniske studier er utført med det faste kombinasjonspreparatet 80 mg/25 mg. Tidligere prekliniske sikkerhetsstudier med samtidig administrering av telmisartan og HCTZ til normotensive rotter og hunder, i doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå, viste ingen effekter som ikke allerede er observert for hver av substansene alene. De toksikologiske funnene synes ikke å være relevante for human terapeutisk bruk.

Følgende skadelige effekter er velkjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister: Reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin), økt plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi av juxtaglomerulære celler og gastrointestinale skader. Gastrointestinale sår kunne motvirkes/forbedres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning og samling av dyrene i grupper. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Disse funnene synes å være et resultat av telmisartans farmakologiske aktivitet.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i in-vitro studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus med telmisartan. Studier med HCTZ har gitt usikre bevis for genotoksisk eller karsinogen effekt i visse eksperimentelle modeller. Bred klinisk erfaring med HCTZ hos mennesker har imidlertid ikke vist noen sammenheng mellom behandling med hydroklortiazid og tumorsykdom.

For føtotoxiske potensiale av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid se pkt. 4.6.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Gult jernoksid (E172)
Natriumhydroksid
Natriumstivelseglykolat (type A)
Sorbitol (E420).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelser:

- Blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller
- Perforert endose blister med 28 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

PritorPlus skal oppbevares i den forseglede blisterpakningen på grunn av tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene skal tas ut av blisterpakningen kort tid før administrering. I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Ingen tiltak er nødvendig hvis dette skulle forekomme.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/215/015-021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2002

Dato for siste fornyelse: 14. mai 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn hvert 3. år.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
28 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/215/001	14 tabletter
EU/1/02/215/002	28 tabletter
EU/1/02/215/003	28 x 1 tabletter
EU/1/02/215/013	30 tabletter
EU/1/02/215/004	56 tabletter
EU/1/02/215/011	90 tabletter
EU/1/02/215/005	98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PritorPlus 40 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister á 7 tablettar

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tablettar
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister (28 x 1 tablett) eller annen blister, ikke multiplum av 7

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tablett
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
28 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/215/006	14 tabletter
EU/1/02/215/007	28 tabletter
EU/1/02/215/008	28 x 1 tabletter
EU/1/02/215/014	30 tabletter
EU/1/02/215/009	56 tabletter
EU/1/02/215/012	90 tabletter
EU/1/02/215/010	98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PritorPlus 80 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister á 7 tablettar

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tablettar
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister (28 x 1 tablett) eller annen blister, ikke multiplum av 7

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tablett
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
28 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/215/015	14 tabletter
EU/1/02/215/016	28 tabletter
EU/1/02/215/017	28 x 1 tabletter
EU/1/02/215/018	30 tabletter
EU/1/02/215/019	56 tabletter
EU/1/02/215/020	90 tabletter
EU/1/02/215/021	98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PritorPlus 80 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister á 7 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister (28 x 1 tablett) eller annen blister, ikke multiplum av 7

1. LEGEMIDLETS NAVN

PritorPlus 80 mg/25 mg tablett
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PritorPlus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PritorPlus
3. Hvordan du bruker PritorPlus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PritorPlus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PritorPlus er og hva det brukes mot

PritorPlus er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i en tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-hemmere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket reduseres.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

PritorPlus brukes til å behandle høyt blodtrykk (hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

2. Hva du må vite før du bruker PritorPlus

Bruk ikke PritorPlus

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler av sulfonamidtypen
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå PritorPlus tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med tilstopping av lever og galleveiene og hindret avløp av galle fra galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom

- dersom legen finner at du har lave kalium- eller høye kalsiumverdier i blodet som ikke blir bedre ved behandling
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar PritorPlus dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker PritorPlus.

Informer legen dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller behandles med dialyse
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt
- forhøyede aldosteronverdier (oppbygning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt "lupus" eller "SLE"), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen
- Virkestoffet hydroklortiazid kan forårsake en uvanlig reaksjon som medfører nedsatt syn og øyesmerter. Disse symptomene som kan bety væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller at trykket i øyet ditt er for høyt, kan oppstå innen timer eller uker etter at du har tatt PritorPlus. Ubehandlet kan dette medføre varig nedsatt syn.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventede hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du tar PritorPlus.

Rådfør deg med lege før du bruker PritorPlus:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke PritorPlus».
- dersom du tar digoksin
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt PritorPlus, kontakt lege øyeblikkelig.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). PritorPlus er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørrehet, svakhet, sløvheter, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt hurtig hjerterytme (hurtigere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informer også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol, med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informer legen om at du tar PritorPlus dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

PritorPlus kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

PritorPlus anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og PritorPlus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med PritorPlus:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f. eks. lakserolje), kortikosteroider (f. eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f. eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke PritorPlus» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

PritorPlus kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar PritorPlus.

Effekten av PritorPlus kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av PritorPlus sammen med mat og alkohol

Du kan ta PritorPlus med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med PritorPlus før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor PritorPlus.

PritorPlus er ikke anbefalt i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Rådfør deg med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. PritorPlus er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar PritorPlus. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

PritorPlus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

PritorPlus inneholder melkesukker (laktose)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

PritorPlus inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 169 mg sorbitol i hver tablett.

3. Hvordan du bruker PritorPlus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta PritorPlus med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar PritorPlus hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis du har leverfunksjonsproblemer bør dosen normalt ikke overskride 40 mg/12,5 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av PritorPlus

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og hurtig hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, kan merkbart lavt blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnighet og muskelkramper og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjertearytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta PritorPlus

Dersom du har glemt å ta en dose, skal den tas så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du *skal ikke* ta dobbel dose som erstatning for englemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt ”blodforgiftning”), er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter) eller forekommer med ukjent frekvens (toksisk epidermal nekrolyse), men er svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for PritorPlus.

Mulige bivirkninger av PritorPlus:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestesier), følelse av å rotere (vertigo), hurtig hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørrehet, gass i magen, ryggsmarter, muskelspasmer, muskelsmerter, erektil dysfunksjon (manglende evne til å få og opprettholde ereksjon), brystsmarter, forhøyede urinsyreverdier i blodet påvist i laboratorietester.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Betennelse i luftveiene (bronkitt), aktivering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen og som forårsaker leddsmerter, hudutslett og feber), sår hals, bihulebetennelse, depresjon, innsovningsproblemer (insomnia), synsforstyrrelser, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet, kvalme (oppkast), betennelse i magen (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svette, elveblest (urtikaria), leddsmerter (artralgi) og smerter i armer og ben, muskelkramper, influensalignende sykdom, smerte, lave natriumverdier, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer eller kreatininkinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for PritorPlus, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan:

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, legemiddelindusert hudutslett), lavt blodsukker (hos diabetes pasienter), søvnighet, urolig mage, eksem, artrose, senebetennelse, redusert hemoglobin (et blodprotein).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Redusert antall blodplater, med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, hodepine.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Økt pH (forstyrret syre-base-balanse) grunnet lavt nivå av klorid i blodet, akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Betennelse i spyttkjertelen, hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), færre (eller ingen) blodceller, inkludert lavt antall røde og hvite blodlegemer, alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), nedsatt eller manglende appetitt, rastløshet, ørhet, tåkesyn eller gulaktig syn, nedsatt syn og øyesmerter (mulig tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt myopi eller akutt trangvinkelglaukom), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt), betennelse i bukspyttkjertelen, urolig mage, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), lupus-lignende syndrom (en tilstand som ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, betennelse i nyrene eller nedsatt nyrefunksjon, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolyttbalansen, høye kolesterolverdier i blodet, redusert blodvolum, økte nivåer av glukose i blod, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod/urin hos pasienter med diabetes mellitus, eller fettstoffer i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PritorPlus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. PritorPlus tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Du trenger ikke foreta deg noe hvis dette skulle forekomme.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PritorPlus

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, rødt jernoksid (E172), natriumhydroksid, natriumstivelseglykolat (type A), sorbitol (E420).

Hvordan PritorPlus ser ut og innholdet i pakningen

PritorPlus 40 mg/12,5 mg tabletter er rød og hvite, avlange, tosjiktstabletter preget med kode "H4". PritorPlus finnes i blisterpakninger á 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter eller endose blisterpakning á 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44 (0) 118 206 30 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PritorPlus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PritorPlus
3. Hvordan du bruker PritorPlus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PritorPlus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PritorPlus er og hva det brukes mot

PritorPlus er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i en tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-hemmere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket reduseres.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

PritorPlus brukes til å behandle høyt blodtrykk (hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

2. Hva du må vite før du bruker PritorPlus

Bruk ikke PritorPlus

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler av sulfonamidtypen
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå PritorPlus tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med tilstopping av lever og galleveiene og hindret avløp av galle fra galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom

- dersom legen finner at du har lave kalium- eller høye kalsiumverdier i blodet som ikke blir bedre ved behandling
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar PritorPlus dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker PritorPlus.

Informer legen dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller behandles med dialyse
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt
- forhøyede aldosteronverdier (oppbygning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt "lupus" eller "SLE"), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen
- Virkestoffet hydroklortiazid kan forårsake en uvanlig reaksjon som medfører nedsatt syn og øyesmerter. Disse symptomene som kan bety væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller at trykket i øyet ditt er for høyt, kan oppstå innen timer eller uker etter at du har tatt PritorPlus. Ubehandlet kan dette medføre varig nedsatt syn.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventede hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du tar PritorPlus.

Rådfør deg med lege før du bruker PritorPlus:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke PritorPlus».
- dersom du tar digoksin
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt PritorPlus, kontakt lege øyeblikkelig.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). PritorPlus er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørhet, svakhet, sløvhets, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt hurtig hjerterytme (hurtigere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informer også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol, med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informer legen om at du tar PritorPlus dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

PritorPlus kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

PritorPlus anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og PritorPlus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med PritorPlus:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f. eks. lakserolje), kortikosteroider (f. eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f. eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke PritorPlus» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

PritorPlus kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar PritorPlus.

Effekten av PritorPlus kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av PritorPlus sammen med mat og alkohol

Du kan ta PritorPlus med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med PritorPlus før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor PritorPlus.

PritorPlus er ikke anbefalt i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Rådfør deg med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. PritorPlus er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar PritorPlus. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

PritorPlus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

PritorPlus inneholder melkesukker (laktose)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

PritorPlus inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker PritorPlus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta PritorPlus med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar PritorPlus hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis du har leverfunksjonsproblemer bør dosen normalt ikke overskride 40 mg/12,5 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av PritorPlus

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og hurtig hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, kan merkbart lavt blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnløshet og

muskelkramper og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjertearytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta PritorPlus

Dersom du har glemt å ta en dose, skal den tas så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du *skal ikke* ta dobbel dose som erstatning for englemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt ”blodforgiftning”), er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter) eller forekommer med ukjent frekvens (toksisk epidermal nekrolyse), men er svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for PritorPlus.

Mulige bivirkninger av PritorPlus:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestesier), følelse av å rotere (vertigo), hurtig hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørrethet, gass i magen, ryggsmarter, muskelspasmer, muskelsmerter, erektil dysfunksjon (manglende evne til å få og opprettholde ereksjon), brystsmarter, forhøyede urinsyreverdier i blodet påvist i laboratorietester.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Betennelse i luftveiene (bronkitt), aktivering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen og som forårsaker leddsmerter, hudutslett og feber), sår hals, bihulebetennelse, depresjon, innsovningsproblemer (insomnia), synsforstyrrelser, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet, kvalme (oppkast), betennelse i magen (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svette, elveblest (urtikaria), leddsmerter (artragi) og smerter i armer og ben, muskelkramper, influensalignende sykdom, smerte, lave natriumverdier, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer eller kreatininkinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for PritorPlus, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan:

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, legemiddelindusert hudutslett), lavt blodsukker (hos diabetes pasienter), søvnighet, urolig mage, eksem, artrose, senebetennelse, redusert hemoglobin (et blodprotein).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Redusert antall blodplater, med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, hodepine.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Økt pH (forstyrret syre-base-balanse) grunnet lavt nivå av klorid i blodet, akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Betennelse i spyttkjertelen, hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), færre (eller ingen) blodceller, inkludert lavt antall røde og hvite blodlegemer, alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), nedsatt eller manglende appetitt, rastløshet, ørhet, tåkesyn eller gulaktig syn, nedsatt syn og øyesmerter (mulig tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt myopi eller akutt trangvinkelglaukom), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt), betennelse i bukspyttkjertelen, urolig mage, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), lupus-lignende syndrom (en tilstand som ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, betennelse i nyrene eller nedsatt nyrefunksjon, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolyttbalansen, høye kolesterolverdier i blodet, redusert blodvolum, økte nivåer av glukose i blod, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod/urin hos pasienter med diabetes mellitus, eller fettstoffer i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PritorPlus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. PritorPlus tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Du trenger ikke foreta deg noe hvis dette skulle forekomme.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PritorPlus

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K25, rødt jernoksid (E172), natriumhydroksid, natriumstivelseglykolat (type A), sorbitol (E420).

Hvordan PritorPlus ser ut og innholdet i pakningen

PritorPlus 80 mg/12,5 mg tabletter er rød og hvite, avlange, tosjiktstabletter preget med kode "H8". PritorPlus finnes i blisterpakninger á 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter, eller endose blisterpakning á 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania, S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44 (0) 118 206 30 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PritorPlus 80 mg/25 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PritorPlus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PritorPlus
3. Hvordan du bruker PritorPlus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PritorPlus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PritorPlus er og hva det brukes mot

PritorPlus er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i en tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-hemmere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket reduseres.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

PritorPlus brukes til å behandle høyt blodtrykk (hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med PritorPlus 80 mg/12,5 mg eller hos pasienter som tidligere har vært stabilisert med telmisartan og hydroklortiazid gitt hver for seg.

2. Hva du må vite før du bruker PritorPlus

Bruk ikke PritorPlus

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler av sulfonamidtypen
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå PritorPlus tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med tilstopping av lever og galleveiene og hindret avløp av galle fra galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom

- dersom du har alvorlig nyresykdom
- dersom legen finner at du har lave kalium- eller høye kalsiumverdier i blodet som ikke blir bedre ved behandling
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar PritorPlus dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker PritorPlus.

Informér legen dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller behandles med dialyse
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt
- forhøyede aldosteronverdier (oppbygning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt "lupus" eller "SLE"), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen
- Virkestoffet hydroklortiazid kan forårsake en uvanlig reaksjon som medfører nedsatt syn og øyesmerter. Disse symptomene som kan bety væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller at trykket i øyet ditt er for høyt, kan oppstå innen timer eller uker etter at du har tatt PritorPlus. Ubehandlet kan dette medføre varig nedsatt syn.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventede hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du tar PritorPlus.

Rådfør deg med lege før du bruker PritorPlus:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke PritorPlus».
- dersom du tar digoksin
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt PritorPlus, kontakt lege øyeblikkelig.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). PritorPlus er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørrehet, svakhet, sløvheter, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt hurtig hjerterytme (hurtigere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informer også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informer legen om at du tar PritorPlus dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

PritorPlus kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

PritorPlus anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og PritorPlus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med PritorPlus:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f. eks. lakserolje), kortikosteroider (f. eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f. eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskeltremor, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke PritorPlus» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

PritorPlus kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar PritorPlus.

Effekten av PritorPlus kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroide betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av PritorPlus sammen med mat og alkohol

Du kan ta PritorPlus med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med PritorPlus før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor PritorPlus.

PritorPlus er ikke anbefalt i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Rådfør deg med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. PritorPlus er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar PritorPlus. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

PritorPlus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

PritorPlus inneholder melkesukker (laktose)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

PritorPlus inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 338 mg sorbitol i hver tablett. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker PritorPlus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta PritorPlus med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar PritorPlus hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis du har leverfunksjonsproblemer bør dosen normalt ikke overskride 40 mg/12,5 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av PritorPlus

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og hurtig hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, kan merkbart lavt

blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnløshet og muskeltremor og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjertearytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta PritorPlus

Dersom du har glemt å ta en dose, skal den tas så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for englemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt "blodforgiftning"), er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter) eller forekommer med ukjent frekvens (toksisk epidermal nekrolyse), men er svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for PritorPlus.

Mulige bivirkninger av PritorPlus:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestesier), følelse av å rotere (vertigo), hurtig hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørrehet, gass i magen, rygg smerter, muskelspasmer, muskelsmerter, erektil dysfunksjon (manglende evne til å få og opprettholde ereksjon), brystmerter, forhøyede urinsyreverdier i blodet påvist i laboratorietester.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Betennelse i luftveiene (bronkitt), aktivering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen og som forårsaker leddsmerter, hudutslett og feber), sår hals, bihulebetennelse, depresjon, innsovningsproblemer (insomnia), synsforstyrrelser, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet, kvalme (oppkast), betennelse i magen (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen) rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svette, elveblest (urtikaria), leddsmerter (artralgi) og smerter i armer og ben, muskeltremor, influensalignende sykdom, smerte, lave natriumverdier, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer eller kreatininkinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for PritorPlus, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan:

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), hoste, nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, legemiddelindusert hudutslett), lavt blodsukker (hos diabetes pasienter), søvnighet, urolig mage, eksem, artrose, senebetennelse, redusert hemoglobin (et blodprotein).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Redusert antall blodplater, med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, hodepine.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Økt pH (forstyrret syre-base-balanse) grunnet lavt nivå av klorid i blodet, akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Betennelse i spyttkjertelen, hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), færre (eller ingen) blodceller, inkludert lavt antall røde og hvite blodlegemer, alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), nedsatt eller manglende appetitt, rastløshet, ørhet, tåkesyn eller gulaktig syn, nedsatt syn og øyesmerter (mulig tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt myopi eller akutt trangvinkelglaukom), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt), betennelse i bukspyttkjertelen, urolig mage, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), lupus-lignende syndrom (en tilstand som ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, betennelse i nyrene eller nedsatt nyrefunksjon, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolyttbalansen, høye kolesterolverdier i blodet, redusert blodvolum, økte nivåer av glukose i blod, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod/urin hos pasienter med diabetes mellitus, eller fettstoffer i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PritorPlus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. PritorPlus tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

I enkelte tilfeller har det ytre laget av blisterarket løsnet fra det indre, mellom blisterlommene. Du trenger ikke foreta deg noe hvis dette skulle forekomme.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PritorPlus

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K25, gult jernoksid (E172), natriumhydroksid, natriumstivelseglykolat (type A), sorbitol (E420).

Hvordan PritorPlus ser ut og innholdet i pakningen

PritorPlus 80 mg/25 mg tabletter er gule og hvite, avlange, tosjiktstabletter preget med kode "H9". PritorPlus finnes i blisterpakninger á 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter, eller endose blisterpakning á 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania, S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44 (0) 118 206 30 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.