

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ПРАЙТОРПЛЮС®**  
**(PRITOPPLUS®)**

**Склад:**

*діючі речовини:* телмісартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить телмісартану 40 мг або 80 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* повідон, меглюмін, натрію гідроксид, сорбіт, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, заліза оксид червоний (Е 172), натрію крохмальгліколят, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТС С 09 DA.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Лікування есенціальної гіпертензії.

Як комбінований препарат з фіксованою дозою, ПрайторПлюс® призначається пацієнтам, чий артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при призначенні телмісартану або гідрохлоротіазиду окремо.

**Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Гіперчутливість до інших похідних сульфонаміду (гідрохлоротіазид є похідною сульфонаміду).
- Вагітність, період годування груддю.
- Холестаза та обструктивні захворювання жовчних протоків.
- Печінкова недостатність тяжкого ступеня.
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <math>\leq 30</math> мл/хв).
- Гіпокаліємія, що не піддається корекції, гіперкальціємія.

**Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі.*

ПрайторПлюс® застосовують один раз на добу незалежно від вживання їжі. Перед переходом на приймання препарату ПрайторПлюс® слід визначити дозу телмісартану. Пропонується така схема переходу з монотерапії на комбінований препарат ПрайторПлюс®.

- ПрайторПлюс® 40/12,5 мг може бути призначений пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при прийманні таблеток Прайтор® 40 мг або гідрохлоротіазиду.
- ПрайторПлюс® 80/12,5 мг може бути призначений пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при прийманні таблеток Прайтор® 80 мг.

*Ниркова недостатність.*

Рекомендується періодично контролювати функцію нирок.

*Печінкова недостатність.*

Хворим з печінковою недостатністю легкого та середнього ступенів тяжкості застосування ПрайторПлюс® не повинно перевищувати дозу 40/12,5 мг один раз на добу. ПрайторПлюс® не призначають пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Слід з обережністю призначати тiazиди пацієнтам з порушеннями функції печінки.

*Пацієнти літнього віку.*

В корекції дози потреби немає.

**Побічні реакції.**

Загальна частота випадків побічних ефектів, які виникали при лікуванні препаратом ПрайторПлюс® (комбінація телмісартану і гідрохлоротіазиду) була порівнювана із монотерапією телмісартаном у рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю 1471 пацієнта, яким застосовували комбінацію телмісартану з гідрохлоротіазидом (835) або лише телмісартан (636). Поява побічних ефектів не залежала від дози, не пов'язана зі статтю пацієнта, його віком або расою.

Нижче наведено побічні реакції, про які повідомлялося в клінічних випробуваннях комбінації телмісартану і гідрохлоротіазиду, відповідно до органів та систем.

Частота побічних реакцій зазначена наступним чином:

дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідкі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідкі ( $< 1/10000$ ); частота не відома (не можна оцінити заявленими даними).

В кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня тяжкості.

*Інфекції та інвазії:*

поширені: бронхіт, фарингіт, синусит, інфекційні захворювання верхніх відділів дихальних шляхів, інфекційні захворювання сечостатевого тракту.

*Порушення з боку імунної системи:*

непоширені: гіперчутливість.

*Ендокринні порушення:*

непоширені: ускладнення контролю над рівнем цукру в крові.

*Порушення обміну речовин та харчування:*

поширені: гіперхолестеринемія, гіпокаліємія;

непоширені: гіперурикемія.

*Психічні порушення*

поширені: стривоженість.

*Порушення з боку нервової системи:*

поширені: запаморочення.

*Розлад з боку органа слуху та вестибулярного апарату:*

поширені: вертиго.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:*

поширені: абдомінальний біль, діарея, диспепсія, гастрит.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:*

поширені: екзема.

*Порушення з боку опорно-рухового апарату:*

поширені: артралгія, остеоартроз, біль у спині, м'язові спазми або біль у кінцівках, міальгія.

*Порушення з боку статевої системи та молочних залоз:*

поширені: еректильна дисфункція.

*Загальні розлади:*

поширені: грипоподібні симптоми, біль.

Як і у випадку інших антагоністів ангіотензину II спостерігалися поодинокі випадки ангіоневротичного набряку, кропив'янки та інших подібних (алергічних) реакцій.

*Лабораторні показники*

Зміни лабораторних показників, що спостерігалися в клінічних дослідженнях комбінації телмісартану з гідрохлоротіазидом, включені в розділ «Особливості застосування».

*Додаткова інформація щодо індивідуальних компонентів*

Небажані ефекти, про які попередньо повідомлялось з одним з індивідуальних компонентів, можуть бути потенційними небажаними ефектами при застосуванні ПрайторПлюс®, навіть, якщо не спостерігались у клінічних дослідженнях цього препарату.

Телмісартан.

Небажані ефекти, що спостерігались з подібною частотою у пацієнтів, які отримували плацебо і телмісартан.

Загальна частота випадків побічних ефектів, які виникали при застосуванні препарату (41,4 %), була зазвичай порівнювана з плацебо (43,9 %) у плацебо-контрольованих дослідженнях. Зазначені нижче побічні ефекти підсумовані на підставі результатів всіх клінічних досліджень, що включали 5788 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували лікування телмісартаном.

У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня тяжкості.

*Інфекційні захворювання та інвазії.*

Поширені: симптоми інфекційного захворювання (наприклад, сечового тракту, включаючи цистит), інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів, включаючи фарингіт і синусит.

*Психічні розлади.*

Непоширені: стан стривоженості.

*Порушення з боку органів зору.*

Непоширені: порушення зору.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату.*

Непоширені: вертиго.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.*

Поширені: абдомінальний біль, діарея, диспепсія

Непоширені: сухість у роті, метеоризм

Рідкі: дискомфорт у шлунку

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Поширені: екзема.

Непоширені: підвищення пітливості.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи.*

Поширені: артралгія, біль у спині (наприклад, ішиас), м'язові судоми або біль у кінцівках, міальгія.

Непоширені: тендоніт.

*Загальні розлади.*

Поширені: біль у грудях, грипоподібні симптоми.

Окрім цих побічних ефектів, з моменту появи телмісартану на ринку повідомлялося про випадки еритеми, свербіж, синкопального стану, безсоння, депресії, блювання, артеріальна гіпотензії (включаючи ортостатичну гіпотензію), брадикардії, тахікардії, порушення функції печінки, захворювання печінки, порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність (див. також розділ «Особливі вказівки»), гіперкаліємії, диспное, анемія, еозинофілії, тромбоцитопенії, астенії та відсутності ефективності. Частота цих ефектів невідома.

Як і у випадку інших антагоністів ангіотензину II, повідомлялося про поодинокі випадки ангіоневротичного набряку, кропив'янки та інших подібних (алергічних) явищ.

*Лабораторні показники.*

Нечасто відзначалось зниження рівня гемоглобіну та підвищення рівня сечової кислоти, які частіше спостерігались при лікуванні телмісартаном у порівнянні із застосуванням плацебо. Підвищення рівня креатиніну та печінкових ферментів спостерігалось з однаковою або нижчою частотою як у пацієнтів, які лікувались телмісартаном, так і у пацієнтів, які приймали плацебо.

Окрім цього, з моменту появи препарату на ринку повідомлялося про випадки підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид може спричиняти або посилювати гіповолемію, що може призводити до порушення електролітичного балансу (див. розділ «Особливі вказівки»).

Побічні ефекти, частота яких невідома, про які повідомлялось при окремому застосуванні гідрохлортіазиду, включають:

*Інфекції та інвазії:* сіаладеніт.

*Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем:* анемія (включаючи апластичну анемію), гемолітична анемія, пригнічення активності кісткового мозку, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

<i>Порушення з боку імунної системи:</i>	анафілактичні реакції.
<i>Порушення обміну речовин та харчування:</i>	анорексія, втрата апетиту.
<i>Психічні розлади</i>	депресія, неспокій.
<i>Порушення з боку нервової системи:</i>	запаморочення, парестезія, порушення сну.
<i>Порушення з боку органів зору:</i>	епізоди нечіткості зору, ксантопсія.
<i>Порушення з боку органів слуху</i>	вертимо.
<i>Порушення з боку серця:</i>	аритмія.
<i>Васкулярні порушення:</i>	ортостатична гіпотензія, некротизуючий васкуліт.
<i>Респіраторні порушення:</i>	респіраторний дистрес, пневмоніт або набряк легень.
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:</i>	запор, панкреатит, діарея, дискомфорт у шлунку.
<i>Гепатобіліарні порушення:</i>	жовтяниця (гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця).
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:</i>	шкірний червоний вовчак, шкірний васкуліт, реакції фотосенсибілізації, висип, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз.
<i>Порушення з боку кістково-м'язової системи.</i>	астенія, м'язові спазми.
<i>Порушення з боку нирок та сечовидільних шляхів:</i>	інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність.
<i>Загальні порушення</i>	пірексія.

#### *Лабораторні показники.*

Гіперглікемія, глікозурія, гіперурикемія, порушення електролітного балансу (включаючи гіпонатріємію і гіпокаліємію), підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів.

#### ***Передозування.***

Даних щодо передозування телмісартану у людей немає. Телмісартан не видаляється з організму шляхом гемодіалізу. Ступінь видалення гідрохлортіазиду шляхом гемодіалізу не встановлений.

#### Симптоми.

При передозуванні телмісартану найбільш вірогідними проявами можуть бути артеріальна гіпотензія і тахікардія; також може виникнути брадикардія.

Передозування гідрохлортіазиду пов'язане зі зниженням концентрації електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) та зневодненням внаслідок надмірного діурезу. Найпоширенішими ознаками та симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може призвести до м'язового спазму та /або до загострення серцевої аритмії, пов'язаних з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або певних антиаритмічних препаратів.

#### Лікування.

Пацієнти повинні перебувати під пильним контролем і отримувати симптоматичну та підтримуючу

терапію. Терапія залежить від часу приймання таблеток та тяжкості симптомів. Рекомендовані заходи включають викликання блювання та/або промивання шлунка. При терапії передозування може застосовуватись активоване вугілля. Необхідно часто контролювати рівень електролітів та креатиніну в сироватці. При виникненні гіпотензії пацієнта слід покласти на спину та подати допомогу, спрямовану на швидке поповнення об'єму рідини та солі в організмі.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Застосування антагоністів ангіотензину II рецепторів не рекомендується упродовж першого

триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування антагоністів

ангіотензину II

Немає достатніх даних про застосування ПрайторПлюс® у вагітних жінок. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність.

Епідеміологічні докази щодо ризику тератогенності після дії інгібіторів АПФ упродовж першого триместру вагітності не були переконливими; проте не можна виключити невеликого підвищення ризику. В той же час упродовж першого триместру контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику з антагоністами ангіотензину II рецепторів (див. розділ «Особливості застосування»).

Антагоністами ангіотензину II рецепторів не вважається вагомим, при плануванні вагітності слід завчасно замінити препарат на інший антигіпертензивний засіб, який має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При встановленні вагітності слід якнайшвидше припинити лікування препаратом і у разі необхідності слід розпочати альтернативну терапію.

У другому та третьому триместрах вагітності антагоністи ангіотензину II рецепторів, як відомо, індукують фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, затримка формування кісток черепа) і неонатальна токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

У разі застосування антагоністів ангіотензину II рецепторів, починаючи з другого триместру вагітності, рекомендується проводити ультразвукову перевірку функції нирок і кісток черепа.

Стан новонароджених, матері яких приймали антагоністи ангіотензину II рецепторів, необхідно ретельно контролювати на наявність гіпотензії.

Тіазиди проходять через плацентарний бар'єр і виявляються у пуповинній крові. Вони можуть спричинити порушення електролітичної рівноваги у плода та, можливо, інші реакції, що спостерігаються у дорослих. Під час терапії тіазидами у матері повідомлялося про випадки неонатальної тромбоцитопенії, фетальної або неонатальної жовтяниці.

Період годування груддю

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

Протипоказане застосування препарату ПрайторПлюс® у період годування груддю, оскільки невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Тіазиди виявляються в грудному молоці і можуть пригнічувати лактацію.

### ***Діти.***

Препарат ПрайторПлюс® не рекомендується для застосування дітей віком до 18 років через відсутність даних щодо ефективності та безпеки.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Порушення функції печінки.***

ПрайторПлюс® не слід призначати пацієнтам з холестазом, обструктивними захворюваннями жовчних протоків або печінковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки телмісартан виводиться, головним чином, з жовчю. У цих пацієнтів очікується зниження печінкового кліренсу телмісартану. Крім того, ПрайторПлюс® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми. Клінічний досвід застосування ПрайторПлюс® пацієнтам з печінковою недостатністю відсутній.

#### ***Ниркова гіпертензія.***

Має місце ризик виникнення серйозної гіпотензії та ниркової недостатності у пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки при лікуванні препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

*Ниркова недостатність та трансплантація нирки.*

ПрайторПлюс® не слід застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Досвіду застосування ПрайторПлюс® у пацієнтів після нещодавньої трансплантації нирки немає. Існує невеликий досвід застосування ПрайторПлюс® у хворих з нирковою недостатністю легкого та середнього ступенів, тому рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові. У пацієнтів з порушеною функцією нирок може виникнути азотемія, пов'язана з тіазидними діуретиками.

*Зменшення об'єму циркулюючої крові.*

Симптоматична гіпотензія, особливо після першої дози препарату, може виникнути у хворих зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові або гіпонатріємією, що виникли внаслідок інтенсивної терапії діуретиками або дієти з низьким вмістом солі, діареї та блювання. Перед застосуванням ПрайторПлюс® такі стани необхідно відкоригувати.

*Інші стани, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи*

У хворих, тонус судин яких та функція нирок значною мірою залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, хворі з тяжкою застійною серцевою недостатністю або патологією нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування препаратами, які також впливають на цю систему, може спричинити гостру гіпотензію, гіперазотемію, олігурію або рідше - гостру ниркову недостатність.

*Первинний альдостеронізм.*

Звичайно пацієнти з первинним альдостеронізмом не реагують на антигіпертензивні препарати, що пригнічують ренін-ангіотензивну систему. Тому призначати ПрайторПлюс® таким хворим не рекомендується.

*Стеноз мітрального та аортального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.*

Як і при призначенні інших вазодилататорів, слід з обережністю призначати препарат хворим з мітральним та аортальним стенозом або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

*Метаболічні та ендокринні ефекти.*

Терапія тіазидами може змінити толерантність до глюкози. У пацієнтів з діабетом може виникнути необхідність у корекції дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів. Під час терапії тіазидними діуретиками може спостерігатися маніфестація латентного цукрового діабету. Підвищення рівня холестерину і тригліцеридів пов'язане з терапією тіазидними діуретиками; однак при застосуванні ПрайторПлюс®, що містить 12,5 мг гідрохлортіазиду, спостерігається мінімальний ефект або його відсутність.

У деяких пацієнтів, які отримують терапію тіазидами, може виникнути гіперурикемія або прояви подагри.

*Електролітний дисбаланс.*

Як і для всіх пацієнтів, які отримують терапію діуретиками, слід проводити періодичне визначення рівня електролітів у сироватці у відповідні проміжки часу.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками порушення водно-електролітного балансу є сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, гіпотензія, олігурія, тахікардія та такі порушення з боку шлунково-кишкового тракту, як нудота і блювання.

- Гіпокаліємія

Зважаючи на те, що внаслідок застосування тіазидних діуретиків може розвинути гіпокаліємія супутня терапія телмісартаном може знизити гіпокаліємію, спричинену діуретиками. Ризик гіпокаліємії є найбільшим у пацієнтів з цирозом печінки, з вираженим діурезом; у тих, хто отримує неадекватну кількість електролітів перорально, та у пацієнтів, які отримують супутню терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (АКТГ).

- Гіперкаліємія

І навпаки, через антагонізм ангіотензин II рецепторів (АТ<sub>1</sub>), спричинений телмісартаном - компонентом ПрайторПлюс®, може виникнути гіперкаліємія. Хоча клінічно значуща гіперкаліємія внаслідок приймання ПрайторПлюс® не спостерігалася, фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають ниркову недостатність та/або серцеву недостатність і цукровий діабет. Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки або замітники солі, що містять калій, слід з обережністю призначати одночасно з ПрайторПлюс®.

- Гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз

Немає доказів того, що ПрайторПлюс® буде зменшувати або запобігати гіпонатріємії, спричиненій діуретиками. Дефіцит хлориду загалом є легким та зазвичай не потребує лікування.

- Гіперкальціємія

Тіазиди можуть зменшити виділення кальцію з сечею та спричинити періодичне і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці за умови відсутності порушень обміну кальцію. Значна гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тіазидів перед дослідженням функції парашитоподібних залоз.

- Гіпомагніємія

Тіазиди підвищують виділення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

#### *Сорбіт і лактози моногідрат.*

Препарат містить сорбіт і лактози моногідрат. Пацієнти рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози і/або рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактази не повинні застосовувати ці препарати.

#### *Етнічні відмінності.*

Як і у випадку інших антагоністів, телмісартан очевидно є менш ефективним для зниження артеріального тиску у темношкірих пацієнтів, ніж у інших груп пацієнтів, можливо, через вищу превалентність низьких ренінових станів у популяції темношкірих пацієнтів з гіпертензією.

#### *Інші стани.*

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ішемічною кардіопатією може призвести до розвитку інфаркту міокарда або інсульту.

#### *Загальні розлади.*

Можуть спостерігатися реакції гіперчутливості до гідрохлортіазиду, проте більша вірогідність виникнення таких реакцій існує у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі.

При застосуванні тіазидних діуретиків є повідомлення про загострення або збільшення активності системного червоного вовчака.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Не проводилося жодних досліджень щодо встановлення впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Проте слід зауважити, що при застосуванні антигіпертензивної терапії інколи можуть спостерігатися запаморочення або сонливість.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії проводились тільки на дорослих.

#### Літій

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту зареєстровано оборотне підвищення концентрації літію в плазмі та підвищення його токсичності. Також повідомлялось про ці дуже поодинокі випадки і при застосуванні з антагоністами ангіотензин II рецепторів (включаючи ПрайторПлюс®). Не рекомендується супутнє застосування літію та ПрайторПлюс®. Якщо призначення такої комбінації має значення, при супутньому застосуванні необхідно проводити моніторинг рівня літію в плазмі.

Калійзнижуючий ефект гідрохлоротіазиду ослаблюється калійзберігаючим ефектом телмісартану. Однак очікується, що цей ефект гідрохлоротіазиду на рівень калію у плазмі може підсилюватися іншими лікарськими засобами, дія яких асоціюється із втратою калію та гіпокаліємією (наприклад, інші калійуретичні діуретики, проносні засоби, кортикостероїди, АКТГ, амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G натрію, саліцилова кислота та похідні).

При призначенні цих лікарських засобів разом із ПрайторПлюс® рекомендується проводити моніторинг рівня калію у плазмі.

З іншого боку, виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему, одночасне застосування з ними калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок, замінників солі, що містять калій, та інших препаратів що сприяють підвищенню рівня калію (наприклад, гепарину натрію), може призвести до збільшення рівня калію в сироватці. При призначенні цих лікарських засобів з ПрайторПлюс® рекомендується контролювати рівень калію у плазмі крові.

Рекомендується час від часу контролювати рівень калію у сироватці при одночасному призначенні ПрайторПлюс® та препаратів, які можуть впливати на рівень калію (наприклад, глікозиди наперстянки, антиаритмічні препарати) та препаратів, які можуть індукувати розвиток «піруетної» шлуночкової тахікардії («torsades de pointes»).

ПрайторПлюс® може посилити гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

Сполуки, які досліджувалися у фармакокінетичних дослідженнях, включають дигоксин, варфарин, гідрохлоротіазид, глібенкламід, ібупрофен, парацетамол, симвастатин, амлодипін. Для дигоксину спостерігалось 20 % (у одному випадку – 39 %) підвищення його середньої концентрації у плазмі крові, внаслідок чого рекомендується проводити моніторинг рівня дигоксину в плазмі.

При сумісному застосуванні з тіазидними діуретиками можуть взаємодіяти нижченаведені препарати та речовини.

#### Алкоголь, барбітурати або наркотики

Можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

#### Антидіабетичні препарати (пероральні та інсулін)

Може знадобитись коригування дози протидіабетичних препаратів.

#### Метформін

Існує ризик лактоацидозу на фоні застосування гідрохлоротіазиду.

#### Холестирамінова та колестиполова смоли

Абсорбція гідрохлоротіазиду знижується у присутності аніонообмінних смол.

#### Глікозиди наперстянки

Гіпокаліємія та гіпомагnezіємія, спричинені тіазидовими діуретиками, можуть сприяти розвитку серцевих аритмій, індукованих глікозидами наперстянки.

#### Нестероїдні протизапальні препарати (включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозі $\geq$ 3 г на добу та інгібітори ЦОГ-2)

Супутнє застосування нестероїдних протизапальних препаратів може зменшити діуретичну, натрійуретичну та антигіпертензивну дію тіазидних діуретиків у деяких пацієнтів. У дегідратованих пацієнтів існує ймовірність розвитку гострої ниркової недостатності, зважаючи на цея початку комбінованої терапії слід забезпечити належну гідратацію та моніторинг ниркової функції у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби і ПрайторПлюс®.

#### Пресорні аміни (наприклад, норадреналін).

Дія пресорних амінів може бути знижена.

#### Недеполяризуючі міорелаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин).

Дія недеполяризуючих міорелаксантів скелетних м'язів може бути підсилена гідрохлоротіазидом.

#### Препарати для лікування подагри

Може виникнути необхідність у корекції дози медикаментів, що сприяють виведенню сечової кислоти, через те що гідрохлоротіазид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці крові. Сумісне призначення тіазиду може збільшити частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

#### Солі кальцію

Тіазидні діуретики можуть підвищити рівень кальцію в сироватці шляхом зменшення екскреції. За необхідності призначення добавок кальцію слід контролювати рівень кальцію в сироватці та відповідно коригувати дозу.



Гіперглікемічний ефект бета-блокаторів та діазоксиду може підсилюватись при одночасному прийманні з тіазидами. Антихолінергічні препарати (атропін, біпериден) можуть збільшити біодоступність тіазидних діуретиків шляхом підвищення моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості евакуації вмісту шлунка. Тіазиди можуть збільшити ризик розвитку побічних ефектів, спричинених амантадином. Тіазиди можуть зменшити виведення нирками цитотоксичних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) та потенціювати їх мієлосупресивний ефект.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

ПрайторПлюс® є комбінацією антагоніста рецепторів ангіотензину II, телмісартану і тіазидного діуретика, гідрохлоротіазиду. Комбінація цих компонентів має додатковий антигіпертензивний ефект Вони знижують артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо.

ПрайторПлюс® при застосуванні один раз на добу в межах терапевтичних доз призводить до ефективного та поступового зниження артеріального тиску.

Телмісартан є специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT<sub>1</sub>), ефективний при пероральному прийманні. З високою спорідненістю телмісартан заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування з різновидом AT<sub>1</sub>-рецепторів, який відповідає за відомі ефекти ангіотензину II.

Телмісартан селективно зв'язується з AT<sub>1</sub>-рецепторами на тривалий час, не виявляючи навіть часткового агоністичного впливу. Телмісартан не має спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT<sub>2</sub>-рецептори та інші AT-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів не з'ясована, як і ефект їх можливої стимуляції ангіотензином II, рівні якого підвищує телмісартан. Телмісартан знижує рівень альдостерону у плазмі крові, не блокує іонні канали та не впливає на рівень реніну у плазмі людини. Він не призводить до інгібування ангіотензин-конвертуючого ферменту (кініназа II), ферменту, який також розкладає брадикінін. Тому не очікується побічної дії, опосередкованої брадикініном.

У людини доза у 80 мг телмісартану майже повністю гальмує підвищення артеріального тиску, спричинене ангіотензином II. Інгібіторний ефект триває більше доби і спостерігається до 48 годин.

Після першого застосування гіпотензивна дія препарату проявляється поступово упродовж 3 годин. Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай досягається через 4 тижні після початку лікування телмісартаном і зберігається при довготривалій терапії.

Антигіпертензивний ефект постійно зберігається протягом 24 годин після прийому однієї дози, включаючи останні 4 години перед наступним прийомом, як було показано при амбулаторному вимірюванні артеріального тиску, що було також підтверджено у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

У пацієнтів із артеріальною гіпертензією телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск, не впливаючи на частоту пульсу. У порівняльних клінічних дослідженнях з амлодипіном, ателололом, еналаприлом, гідрохлоротіазидом, лозартаном та лізіноприлом було продемонстровано рівноцінну антигіпертензивну ефективність телмісартану.

При раптовій перерві у лікуванні телмісартаном артеріальний тиск протягом декількох днів поступово повертається до показників, які були до лікування, без розвитку зворотної гіпертензії.

За даними клінічних досліджень, випадки сухого кашлю спостерігалися значно рідше при лікуванні телмісартаном, ніж при лікуванні інгібіторами ангіотензин-конвертуючого ферменту.

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків досі до кінця не з'ясований. Тіазидні діуретики впливають на механізми реабсорбції електролітів у ниркових каналцях, тим самим безпосередньо підвищують екскрецію натрію та хлориду в приблизно еквівалентних об'ємах. Завдяки діуретичному впливу гідрохлоротіазиду зменшується об'єм плазми, підвищується активність реніну в плазмі, підвищується секреція альдостерону з відповідним збільшенням виведення калію та бікарбонатів з сечею та зниженням рівня калію у сироватці. Можливо через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи сумісне призначення телмісартану запобігає процесу втрати калію, пов'язаному з діуретиками цієї групи.

При застосуванні гідрохлоротіазиду діуретичний ефект розпочинається через 2 години, максимальний ефект досягається приблизно через 4 години, в той час як дія триває приблизно 6 – 12 годин.

Епідеміологічні дослідження виявили, що довготривале лікування гідрохлоротіазидом зменшує ризик серцево-судинної захворюваності та смертності.

*Фармакокінетика.* Одночасне застосування гідрохлоротіазиду і телмісартану не впливає на фармакокінетику один одного.

### Всмоктування.

**Телмісартан.** Після перорального застосування пік концентрації телмісартану досягається через 0.5 – 1.5 год. Абсолютна біодоступність телмісартану в дозі 40 мг і 60 мг становить 42 % і 58 % відповідно. Їжа незначною мірою знижує біодоступність телмісартану, зменшення площі під кривою концентрація у плазмі-час (AUC) для телмісартану варіює від приблизно 6 % (доза 40 мг) до приблизно 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після застосування концентрація у плазмі однакова, незалежно від того, приймається телмісартан натщесерце або з їжею. Вважається, що незначне зменшення AUC не знижує терапевтичну ефективність.

Фармакокінетика телмісартану при пероральному прийманні є нелінійною, при збільшенні дози від 20 до 160 мг збільшення концентрації телмісартану в плазмі ( $C_{max}$  і AUC) перевищує пропорційне. При повторному призначенні кумуляції телмісартану не відбувається.

**Гідрохлортіазид.** Після перорального застосування ПрайторПлюс® пік концентрації гідрохлортіазиду досягається через 1–3 години. Через кумулятивну ренальну екскрецію гідрохлортіазиду абсолютна біодоступність становить приблизно 60 %.

#### Розподіл.

**Телмісартан.** Ступінь зв'язування з білками плазми телмісартану дуже високий ( $\approx 99,5\%$ ), головним чином - з альбумінами та альфа-1 кислими глікопротеїнами. Об'єм розподілу ( $V_{dss}$ ) становить приблизно 500 л.

**Гідрохлортіазид.** Гідрохлортіазид зв'язується з білками плазми на 64 %, об'єм розподілу ( $V_{dss}$ ) становить  $0,8 \pm 0,3$  л/кг.

#### Біотрансформація і виведення.

**Телмісартан.** Після перорального застосування  $^{14}C$ -міченого телмісартану більша частина дози ( $>97\%$ ) виводиться з калом шляхом біліарної екскреції. Тільки незначний об'єм був виявлений у сечі. Телмісартан метаболізується шляхом коїюгації до формування фармакологічно неактивного ацилглюкуроніду. Глюкуронід вихідної сполуки є єдиним метаболітом, що був ідентифікований у людини.

Після застосування однієї дози  $^{14}C$ -міченого телмісартану глюкуронід демонструє приблизно 11 % вимірної радіоактивності у плазмі. Ізоензими Цитохрому P450 не беруть участь в метаболізмі телмісартану. Загальний плазматичний кліренс телмісартану після перорального приймання становить  $\approx 1500$  мл/хв. Кінцевий період напіввиведення становить більше 20 годин.

**Гідрохлортіазид.** Не метаболізується у людини та виділяється майже повністю у незмінній формі з сечею. Приблизно 60 % пероральної дози елімінується у незмінному стані протягом 48 годин. Ренальний кліренс становить приблизно 250 – 300 мл/ хв. Кінцевий період напіввиведення 10 – 15 годин.

#### Особливі категорії пацієнтів

**Пацієнти літнього віку.** Фармакокінетика телмісартану не відрізняється у людей похилого віку і в осіб віком до 65 років.

**Стать.** Концентрація телмісартану в плазмі у жінок загалому 2-3 рази вища, ніж у чоловіків. Однак, за даними клінічних досліджень, суттєвих відмінностей у гіпотензивному ефекті немає, так само, як у кількості випадків ортостатичної гіпотензії. Необхідності в коригуванні дози немає. У жінок спостерігається тенденція до більшої, ніж у чоловіків, концентрації гідрохлортіазиду, але клінічного значення це не має.

**Пацієнти з порушенням функції нирок** Виходячи з невеликого досвіду застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок, від слабких до помірних (кліренс креатиніну від 30 – 60 мл/хв, в середньому майже 50 мл/хв), необхідності в коригуванні дози для цих пацієнтів немає. Телмісартан не виводиться шляхом гемодіалізу. У пацієнтів з нирковою недостатністю швидкість елімінації гідрохлортіазиду зменшується. В типових дослідженнях у пацієнтів з середнім кліренсом креатиніну 90 мл/хв період напіввиведення гідрохлортіазиду зростає. У пацієнтів з нефункціонуючими нирками період напіввиведення становить приблизно 34 години.

**Пацієнти з порушеннями функції печінки** Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з недостатністю печінки виявили зростання абсолютної біодоступності майже до 100 %. Однак період напіввиведення у пацієнтів з печінковою недостатністю не змінюється.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### **Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки по 40 мг/12,5 мг: овальні, біло-червоні, двоопуклі, двошарові таблетки, можливі червоні крапління на білому шарі, біла поверхня має відбиток «H4»;

таблетки по 80 мг/12,5 мг; овальні, біло-червоні, двоопуклі, двошарові таблетки, можливі червоні вкраплення на білому шарі, біла поверхня має відбиток «Н8».

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Препарат зберігають в оригінальній упаковці, щоб захистити від вологості, при температурі не вище 30°C, у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки по 40 мг/12,5 мг № 28 та по 80 мг/12,5 мг № 28.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.** Байер Шерінг Фарма АГ, Німеччина.

**Місцезнаходження.** 51368, Леверкузен, Німеччина.