

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg, filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eprosartanmesylat tilsvarende 600 mg eprosartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 43,3 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysebrune, kapselformede, filmdrasjerte tabletter.

Inskripsjonen på tablett er "5147" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Essensiell hypertensjon. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg er indisert hos pasienter med blodtrykk som ikke er tilstrekkelig redusert med eprosartan monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dosering er én tablett Teveten Comp 600 mg/12,5 mg én gang daglig, tatt om morgenen.

Overgang fra monoterapi med eprosartan til den faste kombinasjonen kan vurderes etter 8 ukers blodtrykkstabilisering.

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kan tas uavhengig av måltid.

Eldre

Ingen dosejustering er påkrevd hos eldre, selv om kun begrenset informasjon er tilgjengelig for denne gruppen.

Pediatrisk populasjon

Da sikkerhet og effekt ved administrasjon til barn ikke er fastslått, anbefales ikke behandling av barn og ungdom under 18 år med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon anbefales ikke bruk av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg, siden det kun foreligger begrenset erfaring med eprosartanmesylat i denne pasientgruppen. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/minutt) er dosejustering ikke nødvendig. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.3 og pkt 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor eprosartan, sulfonamidderivater (som hydroklortiazid), eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig redusert leverfunksjon.
- Kolestase og obstruktive gallesykdommer.
- Alvorlig redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/minutt).
- Hemodynamisk signifikant bilateral renovaskulær sykdom eller alvorlig stenose i en enkelt fungerende nyre.
- Behandlingsresistent hypokalemi eller hyperkalsemi.
- Refraktorisk hyponatremi.
- Symptomatisk hyperurikemi/urinsyregikt.
- Samtidig bruk av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg 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

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter som har hatt allergier inkludert hypersensitivitet overfor sulfonamiddervierte substanser.

Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon

Noen pasienter hvis nyrefunksjon er avhengig av kontinuerlig naturlig aktivitet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt [NYHA-klassifisering: klasse IV], bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre), har risiko for å utvikle oliguri og/eller progressiv azotemi og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt under behandling med en angiotensinkonverterende enzym- (ACE-) hemmer. Disse hendelsene oppstår mer sannsynlig hos pasienter som får samtidig behandling med et diuretikum. Det foreligger ikke tilstrekkelig terapeutiske erfaring med angiotensin-II-reseptorantagonister, slik som eprosartan, til å kunne bestemme om det er en lignende risiko for å utvikle kompromitterende nyrefunksjon hos disse følsomme pasientene. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye ettersom det er en økt risiko for alvorlig hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos disse pasientene.

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 under hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når eprosartan + hydroklortiazid skal brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal nyrefunksjon, serumkalium og urinsyre vurderes før oppstart av og regelmessig under behandling med eprosartan + hydroklortiazid. Dersom nyrefunksjonen forverres under behandling skal behandling med eprosartan + hydroklortiazid revurderes (se pkt. 4.3). Hydroklortiazidassosiert azotemi kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er ingen erfaring med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg hos nyretransplanterte pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Når eprosartan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon bør spesiell forsiktighet utvises grunnet begrenset erfaring hos denne pasientpopulasjonen. Hydroklortiazid bør kun brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon da det kan forårsake intrahepatisk kolestase. Endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan fremskynde hepatisk koma.

Stoffskifte- og endokrine forstyrrelser

Hydroklortiazid kan svekke glukosetoleranse og dette kan kreve dosejustering av antidiabetika (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan manifestere seg ved behandling med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg. Ved doser på 12,5 mg hydroklortiazid i Teveten Comp 600 mg/12,5 mg ble kun lette stoffskifte- og endokrine bivirkninger observert (økning i serumkolesterol og triglyserider).

Elektrolyttubalanse

Hydroklortiazid kan forårsake væske- eller elektrolyttubalanse (hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi, hypomagnesemi og hypokloremisk alkalose).

Som for alle pasienter som får behandling med diuretika bør periodisk måling av serumelektrolytter overveies. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin, legemidler inneholdende trimetoprim) kan føre til økning i serumkalium og bør gis med forsiktighet sammen med eprosartan (se pkt. 4.5).

Koroidal effusjon , akutt myopi og sekundær trangvinklet glaukom

Hydroklortiazid, et sulfonamid, kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinklet glaukom. Symptomene inkluderer akutt opptreden av nedsatt synsskarphet eller øyesmerte og oppstår vanligvis innen timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinklet glaukom kan medføre permanent synstap. Primærbehandling er seponering av hydroklortiazid så snart som mulig. Det kan være nødvendig å vurdere øyeblikkelig medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for å utvikle akutt trangvinklet glaukom kan inkludere tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi.

Hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med alvorlig natrium- eller volumdepleksjon, f.eks. som et resultat av høye doser diuretika, saltrestriksjon i dietten, diaré eller oppkast. Natrium- og/eller volumdepleksjon bør korrigeres før behandling med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg.

Aorta- og mitralklaffstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati behandles med forsiktighet.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme reagerer ikke tilstrekkelig på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Behandling med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg anbefales derfor ikke.

Hjerte-karsykdom

Hittil er det begrenset erfaring hos pasienter med hjerte-karsykdom.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør eprosartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Graviditet

Angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke initieres under graviditet. Med mindre det anses som essensielt å fortsette behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensivbehandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister seponeres umiddelbart og alternativ behandling bør startes hvis det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

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 hydroklortiazid (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 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, nedsatt lungefunksjon og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS bør Teveten Comp 600 mg/12,5 mg seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Det har blitt rapportert at tiaziddiuretika forverrer eller aktiverer systemisk lupus erythematosus.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, f.eks. galaktosemi eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hydroklortiazid kan gi positive resultater i dopingtester.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle interaksjoner relatert til både eprosartan og hydroklortiazid:

Samtidig bruk anbefales ikke.

Litium:

Reversible økninger i serumlitium-konsentrasjoner og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrering av litium med angiotensin converting enzyme-hemmere, og sjeldent, med angiotensin II-reseptorantagonister. I tillegg er renal clearance av litium redusert av tiazider og som følge av dette kan risikoen for litiumtoksisitet økes. Derfor anbefales ikke bruk av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg og litium i kombinasjon (se pkt 4.4). Hvis bruk av denne kombinasjonen viser seg å være nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium-nivåene.

Forsiktighet er påkrevet ved samtidig bruk.

Baclofen:

Potensiering av den antihypertensive effekten kan oppstå.

Ikke steroide anti-inflammatoriske legemidler:

Som med andre ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister og NSAIDs medføre økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt og økning i serumkalium, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kombinasjonen bør administreres med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være adekvat hydrert og det bør tas hensyn til kontroll av nyrefunksjonen etter initiering av samtidig behandling, og deretter med jevne mellomrom. Samtidig bruk av losartan med NSAID-et indometacin medførte nedsatt effekt av angiotensin II-reseptorantagonisten, og en klasseeffekt kan ikke utelukkes.

Samtidig behandling som det bør tas hensyn til.

Amifostin:

Potensiering av den antihypertensive effekten kan forekomme.

Andre antihypertensiva:

Den blodtrykkssenkende effekten av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva:

Potensiering av ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

Potensielle interaksjoner relatert til eprosartan:

Samtidig bruk anbefales ikke.

Legemidler som påvirker kaliumnivåene:

Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, saltsubstitutter som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivåene (f.eks. heparin, legemidler inneholdende trimetoprim, ACE-hemmere) føre til økning i serumkalium. Dersom legemidler som påvirker kaliumnivåene foreskrives i kombinasjon med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg, anbefales kontroll av kaliumplasmanivåene (se pkt. 4.4).

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).

Potensielle interaksjoner relatert til hydroklortiazid:

Samtidig bruk anbefales ikke.

Legemidler som påvirker kaliumnivåene:

Den kalium-uttømmende effekten av hydroklortiazid kan potensieres av samtidig administrering av andre legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksativa, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G natrium eller salisylsyrederivater). Slik samtidig behandling anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Forsiktighet er påkrevet ved samtidig bruk.

Kalsiumsalter og vitamin D:

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsiumnivåene pga. nedsatt utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller legemidler som påvirker serumkalsiumnivåene (f. eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene kontrolleres og kalsiumdoseringen justeres i henhold til disse.

Kolestyramin og kolestipolresiner:

Absorpsjon av hydroklortiazid hemmes ved tilstedeværelse av anionbyttende resiner, som kolestyramin eller kolestipol. Imidlertid kan interaksjonen minimeres ved oppdelt inntak av hydroklortiazid og resin på den måten at hydroklortiazid tas minst 4 timer før eller 4-6 timer etter resin.

Digitalisglykosider:

Tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan fremme begynnelse av digitalisinduserte hjertearytmier.

Legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser:

Jevnlig kontroll av serumkalium og EKG anbefales når Teveten Comp 600 mg/12,5 mg administreres med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider og antiarytmika) og ved følgende torsades de pointes (ventrikulær takykardi)-induserende legemidler (inkludert noen antiarytmika), siden hypokalemi er en predisponerende faktor for torsades de pointes (ventrikulær takykardi):

- Klasse Ia-antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid).
- Noen antipsykotika (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, terfenadin, vinkamin IV).

Ikke-depolariserende muske-skjelettreleksantia (f.eks. tubokurarin):

Effekten av ikke-depolariserende muskelskjelettreleksantia kan potensières av hydroklortiazid.

Antikolinerge midler (f.eks. atropin, biperiden):

Økning i biotilgjengeligheten til tiaziddiuretika ved senkning av gastrointestinal motilitet og magetømmingshastighet.

Antidiabetika (orale og insulin):

Behandling med tiazid kan påvirke glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig (se pkt 4.4).

Metformin:

Metformin bør brukes med forsiktighet pga. risiko for laktisk acidose indusert ved mulig funksjonell nyresvikt i forbindelse med hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid:

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan økes av tiazider.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):

Effekten av pressoraminer kan reduseres.

Legemidler som brukes i behandling av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol):

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig siden hydroklortiazid kan øke nivået av serumurinsyre. Doseøkning av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administrering av tiazid kan øke forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner overfor allopurinol.

Amantadin:

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger forårsaket av amantadin.

Cytotoksiske midler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat):

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensiere deres myelosuppressive effekter.

Tetracykliner:

Samtidig administrering av tetracykliner og tiazider øker risikoen for tetracyklinindusert økning i urea. Denne interaksjonen gjelder sannsynligvis ikke doksycyklin.

Legemidler som senker serumnatriumnivået:

Den hyponatremiske effekten av hydroklortiazid kan forsterkes ved samtidig administrering av legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, osv. Det bør utvises forsiktighet ved langvarig administrasjon av disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister:

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonist er ikke anbefalt i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4).
Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert i andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

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 anti-hypertensiv 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 påvirke funksjoner hos foster (nedsatt nyrefunksjon, redusert mengde av fostervann, forsinket bendannelse i skallen) og toksisitet hos nyfødte (nyresvikt, hypotensjon, 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).

Hydroklortiazid

Erfaring med bruk av hydroklortiazid ved graviditet er begrenset, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i andre og tredje trimester redusere blodgjennomstrømning mellom placenta og fosteret, og kan hos nyfødte og foster forårsake bivirkninger, som gulsott, elektrolyttforstyrrelser og trombocytopeni. Hydroklortiazid bør ikke brukes ved svangerskapsødem, hypertensjon under svangerskapet eller svangerskapsforgiftning grunnet risikoen for plasmavolumreduksjon og redusert gjennomstrømning i placenta uten noen fordeler på sykdomsforløpet. Hydroklortiazid bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide, med mindre det i sjeldne tilfeller ikke finnes et terapeutisk alternativ.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg ved amming, er Teveten Comp 600 mg/12,5 mg 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

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Høye doser tiazider forårsaker kraftig diurese som kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg anbefales

ikke ved amming. Dersom Teveten Comp 60 mg/12,5 mg brukes under amming bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data vedrørende fertilitet.

Ikke-kliniske data for eprosartan viste ingen effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet. Det er ingen tilgjengelig preklinisk informasjon om mulige effekter av hydroklortiazid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjennomført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men basert på de farmakodynamiske egenskaper er det lite sannsynlig at Teveten Comp 600 mg/12,5 mg påvirker denne evnen. Ved bilkjøring eller betjening av maskiner bør det tas med i beregningen at svimmelhet og tretthet kan oppstå under behandling av hypertensjon.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter som behandles med eprosartan + hydroklortiazid er hodepine og uspesifikke gastrointestinale plager, som oppstår hos henholdsvis ca. 11 % og 8 % av pasientene (vs. 14 % og 8 % med placebo)

b. Sammendrag av bivirkninger

Bivirkninger som oppsto i placebokontrollerte kliniske studier eller er rapportert fra vitenskapelig litteratur er oppsummert i tabellen nedenfor. Under hver frekvenskategori er bivirkningene listet opp etter data fra eprosartan, kombinasjonen eprosartan + hydroklortiazid og hydroklortiazid alene (se fotnotene til tabellen).

BIVIRKNINGER RAPPORTERT I PLACEBOKONTROLLERTE STUDIER OG VITENSKAPELIG LITTERATUR

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/ 10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni		Hemo- lytisk anemi ^{1*}	Agranulocytose Aplastisk anemi Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet			Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer		Hyperglykemi	Hypokalemi Hyponatremi Hypokloremi Hyperurikemi Urinsyregikt Hyper- kolesterolemi			Hyperkalsemi Hypomagnesemi Hypertriglyseridemi Anoreksi
Psykiatriske			Depresjon			Rastløshet

MedDRA organklasse- system	Svært vanlig e ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/ 10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
lidelser			Angst Insomnia Nervøsitet Forstyrrelser i libido			
Nevrologiske sykdommer	Hode- pine ^{2*} *	Svimmelhet Parestesi				
Øyesykdomme r						Akutt myopi og sekundær trangvinklet glaukom [*] , koroidal effusjon ^{4*****}
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo ^{2**}			
Karsykdomme r		Hypotensjo n (f.eks. ortostatisk)				Vaskulitt
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Rhinitt		Pulmonalt ødem ^{1*} Pneumo- nitt ^{1*}	Akutt lunge- svikt- syndrom (ARDS) ⁵	
Gastro- intestinale sykdommer		Uspesifikke gastro- intestinale lidelser (f.eks. kvalme, diaré, oppkast)	Konstipasjon ^{2**}	Pankreatitt ^{1*}		
Sykdommer i lever og galleveier						Gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
Hud- og underhudsykd ommer		Allergiske hud- reaksjoner (f.eks. utslett, pruritus)	Angioødem			Toksisk epidermal nekrolyse Fotosensitivitet Kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel- kramper ^{2**}			Systemisk lupus erythematosus Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier						Interstitiell nefritt Nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon hos risikopasienter (f.eks.

MedDRA organklasse- system	Svært vanlig e ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/ 10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
						nyrearteriestenose)
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer			Seksuell dysfunksjon			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon s-stedet		Asteni	Pyreksi			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)						Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcelle- karsinom) ***

^{1*} Frekvens basert på data fra vitenskapelig litteratur om hydroklortiazid

^{2**} Forekom ikke hyppigere enn i placebogruppen

^{3***} 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).

^{4****} Tilfeller av koroidal effusjon med defekt i synsfeltet har blitt rapportert etter bruk av tiazid og tiazidlignende diuretika.

⁵ Se pkt. 4.4

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av intestinalt angioødem er rapportert etter bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (se pkt. 4.4).

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter : www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Begrensede data er tilgjengelig med hensyn til overdosering hos mennesker. Det har vært individuelle rapporter etter markedsføring med doser opp til 12 000 mg eprosartan. Selv om de fleste pasientene rapporterte ingen symptomer, er det hos én pasient observert sirkulatorisk kollaps etter inntak av 12 000 mg eprosartan. Personen ble helt frisk igjen. Maksimal inntatt dose av eprosartan + hydroklortiazid var 3600 mg eprosartan/75 mg hydroklortiazid, som ble rapportert i forbindelse med et selvmordsforsøk.

Det mest sannsynlige tegnet på overdose vil være hypotensjon.

Andre symptomer kan skyldes dehydrering og elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og vil mest sannsynlig opptre som kvalme og søvnighet. Behandlingen bør være støttende og symptomatisk. Eprosartan fjernes ikke ved hemodialyse. Det er ikke klarlagt i hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Eprosartan og diuretika. ATC-kode: C09D A02.

Eprosartan

Eprosartan er et syntetisk, peroralt virkende ikke-bifenyl, ikke-tetrazol-angiotensin II-reseptor antagonist som bindes selektivt til AT₁-reseptoren.

Angiotensin II har en sentral rolle i patofysiologien ved hypertensjon. Det er det primært aktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet og er en potent vasokonstriktor.

Eprosartan motvirker effekten av angiotensin II på blodtrykk, renal blodgjennomstrømning og aldosteronsekresjon hos mennesker. Blodtrykkskontroll vedlikeholdes over 24 timer uten at det oppstår postural hypotensjon eller refleksstakykardi etter første dosen. Seponering av behandling med eprosartan medfører ikke hurtig "rebound" økning av blodtrykket.

Eprosartan hemmer ikke renale autoreguleringsmekanismer. Hos friske voksne menn har eprosartan vist å øke gjennomsnittlig blodgjennomstrømning i nyrene.

Eprosartan forsterker ikke effekter relatert til bradykinin (ACE-mediert), som for eksempel tørrhoste.

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. 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 med 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.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid er et etablert tiaziddiuretikum. Tiazider påvirker elektrolytt reabsorpsjonen fra nyretubulus, og øker utskillelsen av væske, natrium og klorid. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid reduserer plasmavolum, øker plasmarenin aktivitet, øker aldosteronutskillelse med medfølgende økt tap av kalium og bikarbonat i urin og reduksjon av serumkalium. Den antihypertensive

virkingen av hydroklortiazid antas å skyldes en kombinert diuretisk og vaskulær aktivitet (reduksjon av vaskulær motstand).

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 basalecellekarsinom (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.

En klar sammenheng i kumulativ doserespons 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).

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg

I en placebokontrollert, 8 ukers klinisk studie med 473 pasienter med essensiell hypertensjon ble det vist at kombinasjonen av 600 mg eprosartan og 12,5 mg hydroklortiazid ble godt tolerert og var effektiv. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg reduserte systolisk blodtrykk og diastolisk blodtrykk i en klinisk relevant størrelsesorden og var statistisk signifikant bedre enn hver av komponentene alene og placebo, til tross for en høy placeborespons ($p=0,08$ for sammenlikning av eprosartan alene og placebo). Tolerabiliteten var lik for både eprosartan/hydroklortiazid 600 mg/12,5 mg, eprosartan og placebo.

I en annen klinisk studie med pasienter med et diastolisk blodtrykk mellom 98 og 114 mmHg, som ikke var tilstrekkelig behandlet med en 3-ukers behandling med eprosartan 600 mg alene, fikk enten eprosartan/hydroklortiazid 600 mg/12,5 mg eller 600 mg eprosartan alene i 8 uker. Kombinasjonen medførte en signifikant og klinisk relevant ytterligere reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk hos pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på eprosartan monoterapi. Tolerabiliteten var like god for kombinasjonen som for monoterapi.

Kun begrensede data foreligger hos pasienter over 80 år.

Effekten av kombinasjonen av eprosartan og hydroklortiazid på sykelighet og dødelighet ble ikke undersøkt. Epidemiologiske studier viste at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og sykelighet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eprosartan

Absolutt biologisk tilgjengelighet etter en oral dose eprosartan er ca. 13%. Maksimal plasmakonsentrasjon av eprosartan oppnås 1 til 2 timer etter dosering. Terminal eliminasjonshalveringstid for eprosartan er vanligvis 5 til 9 timer. Eprosartan akkumuleres kun i liten grad (14%) ved langtidsbruk. Administrasjon av eprosartan sammen med mat forsinker absorpsjon, men reduserer ikke biotilgjengeligheten.

For doseintervallet mellom 100 mg og 800 mg er det en litt mindre enn doseproporsjonal økning i eprosartaneksponeringen, sannsynligvis pga. de fysiske-kjemiske egenskapene til legemidlet.

Plasmaproteinbinding av eprosartan er 98 % og påvirkes ikke av kjønn, alder, redusert leverfunksjon eller mild til moderat reduksjon av nyrefunksjonen.

Distribusjonsvolumet av eprosartan er omtrent 13 liter. Total plasmaclearance er omtrent 130 ml/min. Etter oral dosering av [^{14}C] eprosartan gjenfinnes omtrent 90 % av radioaktiviteten i fæces. Omtrent 7 % utskilles i urin, hvorav 80 % som eprosartan. Både AUC og C_{max} -verdiene er forhøyet hos eldre (i

gjennomsnitt 2 ganger høyere), men dette krever ingen forandring av dosen. AUC (men ikke C_{max}) av eprosartan er forhøyet i gjennomsnitt 40 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men dette krever ingen forandring av dosen.

Sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon var gjennomsnittelig AUC og C_{max} ca. 30 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30-59 ml/min.), ca. 50 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 5-29 ml/min). Det er ingen forskjell i farmakokinetikken hos menn og kvinner.

Det ble vist in vitro at eprosartan ikke hemmer human Cytokrom P450 isoenzymene CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E og 3A.

Hydroklortiazid

Etter oral administrasjon er absorpsjonen av hydroklortiazid relativt rask. Gitt i fastende tilstand er gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 5-15 timer. Hydroklortiazid metaboliseres ikke og utskilles hurtig fra nyrene. Minst 61% av en peroral dose utskilles uforandret innen 24 timer. Hydroklortiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod-hjernebarrieren, og utskilles i brystmelk.

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg

Samtidig administrasjon av eprosartan og hydroklortiazid har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av hver av substansene. Biotilgjengeligheten av eprosartan og hydroklortiazid påvirkes ikke av mat, men absorpsjonen forsinkes. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 4 timer for eprosartan og 3 timer for hydroklortiazid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mulig toksisitet av kombinasjonen eprosartan/hydroklortiazid etter peroral administrasjon ble undersøkt hos rotter og hunder i studier som varte opptil 3 måneder. Det fremkom ingen funn som ekskluderer bruken av terapeutiske doser i mennesker.

Det toksikologiske målorganet var nyrene. Kombinasjonen av eprosartan/hydroklortiazid induserte funksjonelle endringer i nyrene (økt serumurea og serum kreatinin). Videre ble tubulær de- og regenerering i nyrene indusert ved høyere doser hos mus og hunder, sannsynligvis ved endret renal hemodynamikk (reduert renal gjennomstrømning som følge av hypotensjon som fører til tubulær hypoksi med tubulær celledegenerering).

Videre induserte kombinasjonen juxtaglomerulær cellehyperplasi, reduksjon i parametere for røde blodlegemer og en reduksjon i hjertevekt. Disse effektene synes å skyldes den farmakologiske effekten av høye doser eprosartan og kan også forekomme med ACE-hemmere. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for bruken av terapeutiske doser av kombinasjonen eprosartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Funn fra in vitro og in vivo studier med eprosartan og hydroklortiazid både alene og i kombinasjon, avdekket ikke et relevant gentoksisk potensial.

Karsinogenstudier er ikke utført med kombinasjonen eprosartan/hydroklortiazid. Karsinogene effekter ble ikke observert hos rotter og mus i doser av eprosartan opp til henholdsvis 600 mg eller 2000 mg/kg daglig i løpet av en 2 års periode.

Hos drektige kaniner er det vist at eprosartan forårsaket mortalitet både hos mor og foster ved en dose på 10 mg/kg pr. dag kun under den senere delen av drektigheten. Hydroklortiazid økte ikke maternell eller embryo-føtal toksisitet av eprosartan. Kombinasjonen eprosartan/hydroklortiazid gitt peroralt ved doser opp til 3/1 mg/kg daglig (eprosartan/hydroklortiazid) viste ikke utviklingsmessige toksiske effekter hos moren eller avkommet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat.

Mikrokrystallinsk cellulose.

Pregelatinert maisstivelse.

Krysspovidon.

Magnesiumstearat.

Renset vann.

Drasjering:

Polyvinylalkohol.

Talkum.

Titandioksid (E171).

Makrogol 3350.

Gult jernoksid (E172).

Svart jernoksid (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit PVC/PCTFE/Aluminiumsfolie blister eller hvit PVC/PVDC/Aluminiumsfolie blister.

Blisterpakninger:	28 filmdrasjerte tabletter
	56 filmdrasjerte tabletter
	98 filmdrasjerte tabletter
	280 (10 x 28) filmdrasjerte tabletter
Prøve (ikke for salg):	14 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix Healthcare Ltd,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,

Irland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-2357.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.06.2004

Dato for siste fornyelse: 01.11.2006

10. OPPDATERINGSDATO

14.01.2025