

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää eprosartaanimesilaattia, joka vastaa 600 mg eprosartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 43,3 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanruskea, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella merkintä ”5147”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen verenpainetauti. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg on tarkoitettu potilaille, joilla eprosartaani yksinään käytettynä ei riittävästi alenna verenpainetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annos on yksi Teveten Comp 600 mg/12,5 mg tabletti kerran päivässä aamuisin. Vaihtoa eprosartaanimonoterapiasta yhdistelmävalmisteeseen voidaan harkita kun verenpainetta on stabiloitu 8 viikon ajan. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille, mutta tämän potilasryhmän hoidosta on vain vähän tietoja.

Pediatriiset potilaat

Koska valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu, Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Teveten Comp -valmisteen käyttöä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, sillä tällä hetkellä eprosartaanin käytöstä tämän potilasryhmän hoidossa on vain vähän tietoja. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla Teveten Comp -valmisteen käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 sekä 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min) sairastavilla

potilailla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Teveten Comp on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys eprosartaanille, sulfonamidijohdannaisille (hydroklooritiatsidina) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4. ja 4.6)
- vaikea maksan vajaatoiminta
- kolestaasi ja sappiteiden ahtaumat
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- hemodynaamisesti merkittävä molemminpuolinen renovaskulaarinen sairaus tai ainoan munuaisen valtimon vaikea ahtauma
- vaikeasti hoidettava hypokalemia tai hyperkalsemia
- vaikeasti hoidettava hyponatremia
- symptomaattinen hyperurikemia/kihti
- Teveten Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot hydroklooritiatsidille ovat todennäköisempiä henkilöillä, joilla on aiemmin todettu allergioita mukaan lukien yliherkkyys sulfonamidijohdannaisille.

Potilaat, joilla on riski munuaisten vajaatoiminnalle

Joidenkin potilaiden, joiden munuaistoiminta on riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän jatkuvasta luontaisesta toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus: luokka IV), molemminpuolinen munuaisvaltimoiden ahtauma tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma), on ACE:n estäjähoidon aikana riski kehittää oliguria ja/tai progressiivinen atsotemia ja harvoissa tapauksissa akuutti munuaisten toiminnan pettäminen. Näitä tapahtumia ilmenee todennäköisemmin potilailla, joilla on samanaikainen diureettilääkitys. Angiotensiini II -reseptorin salpaajista, kuten eprosartaanista, ei ole riittävä kokemusta, jotta voitaisiin päätellä, aiheuttavatko ne samanlaisen munuaistoiminnan heikkenemisen riskin yllä kuvatuilla potilailla. Kyseisillä potilailla munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti, sillä heillä on suurentunut vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Ennen kuin eprosartaania ja hydroklooritiatsidia aletaan käyttää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, tulisi munuaistoiminta, sekä seerumin kalium- ja virtsahappopitoisuus tutkia. Niitä tulee myös seurata tietyin väliajoin hoidon aikana. Jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana, tulisi eprosartaani- ja hydroklooritiatsidihoito uudelleen arvioida (ks. kohta 4.3).

Hydroklooritiatsidiin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen käytöstä ei ole kokemuksia munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, kun eprosartaania käytetään potilaille, joilla on lievää tai kohtalaista maksan toiminnanvajausta, koska sen käytöstä on vain vähän kokemusta tässä potilasryhmässä. Hydroklooritiatsidia tulee käyttää varoen lievää tai kohtalaista maksan toiminnanvajausta sairastaville potilaille, sillä se saattaa aiheuttaa intrahepaattista kolestaasia. Neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat edesauttaa maksakooman kehittymistä.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Hydroklooritiatsidi saattaa heikentää glukoosinsietoa, jonka vuoksi diabeteslääkityksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta diabetekseksi Teveten Comp -hoidon aikana. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteessa olevan 12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen on todettu aiheuttavan vain lieviä metabolisia ja endokriinisiä haittavaikutuksia (seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien nousu).

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hyponatemiaa, hyperkalsemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokloremista alkaloosia). Kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla, seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää, kaliumia sisältäviä ruokasuolan korvikkeita tai muita lääkkeitä, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. trimetopriimia sisältävät lääkevalmisteet) tulisi käyttää varoen eprosartaanin kanssa (ks. kohta 4.5).

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdas kulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireena on akuutti näön nopea huononeminen tai silmänsärky, joka tyypillisesti ilmenee muutamista tunteista viikkoihin hoidon aloittamisesta. Hoitamattomana ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitokeinona on lopettaa hydroklooritiatsidin käyttö mahdollisimman nopeasti. Välitöntä lääke- tai leikkaushoitoa voidaan joutua harkitsemaan, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Riskitekijänä akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle voi olla mm. aikaisemmin todettu allergia sulfonamidille tai penisilliinille.

Hypotensio

Oireista hypotensiota saattaa ilmetä potilailla, joilla on voimakas natrium- tai nestevaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttamana. Neste- ja/tai natriumvajausta on hoidettava ennen Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -hoidon aloittamista.

Aortta- ja mitraaliläppästeenoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästeenoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi

Primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen käyttöä ei suositella.

Sepelvaltimotauti

On olemassa vain rajoitetusti kokemusta potilailla, joilla on sepelvaltimotauti.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu veronpainelääkitys, joka on turvallinen raskauden aikana, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Muut varoitukset ja varotoimet

Tiatsididiureettien on raportoitu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai indusoivan sen syntyä.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Hydroklooritiatsidi voi antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä eprosartaaniin että hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvät yhteisvaikutukset:

Yhteiskäyttöä ei suositella

Litium:

Korjaantuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja lisääntyneitä toksisuusriskejä on todettu käytettäessä litiumia samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa ja harvoin angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa. Lisäksi tiatsidi vähentää litiumin munuaispuhdistumaa ja näin ollen litiumin toksisuusriski saattaa lisääntyä. Tämän vuoksi Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumtason huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Yhteiskäyttö edellyttää varovaisuutta

Baklofeeni:

Saattaa lisätä antihypertensiivistä vaikutusta.

Tulehduskipuläkkeet (NSAID):

Kuten ACE:n estäjien, myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteiskäyttö tulehduskipuläkkeiden (NSAID) kanssa voi lisätä riskiä munuaistoiminnan heikentymiselle, mukaan lukien akuutti munuaisten toiminnan pettäminen ja seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen, etenkin niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on ennestään heikentynyt. Yhdistelmää pitää käyttää varoen etenkin vanhuksilla. Potilaiden nesteytyksestä pitää huolehtia ja munuaistoiminnan seuraamista pitää harkita yhdistelmähoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti sen aikana. Yhtäaikainen losartaanin ja

tulehduskipulääke indometasiinin käyttö johti angiotensiini II -reseptorin salpaajan alentuneeseen tehoon. Luokkavaikutusta ei ole voitu poissulkea.

Yhteiskäytössä otettava huomioon

Amifostiini:

Saattaa lisätä antihypertensiivistä vaikutusta.

Muut antihypertensiiviset aineet:

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua käytettäessä valmistetta samanaikaisesti muiden verenpainetta alentavien valmisteiden kanssa.

Alkoholi, barbituraatit, narkoottiset aineet tai masennuslääkkeet:

Saattaa lisätä ortostaattisen hypotension mahdollisuutta.

Eprosartaaniin mahdollisesti liittyvät yhteisvaikutukset:

Yhteiskäyttöä ei suositella

Kaliumtasoihin vaikuttavat lääkeaineet:

Muista reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä saadun kokemuksen perusteella: samanaikainen kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumtasoja mahdollisesti nostavien lääkeaineiden (esim. hepariini, trimetopriimiä sisältävät lääkevalmisteet, ACE:n estäjät) samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumtason nousuun. Jos kaliumtasoon vaikuttavaa lääkevalmistetta aiotaan käyttää samanaikaisesti Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen kanssa, suositellaan plasman kaliumpitoisuuksien seurantaa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvät yhteisvaikutukset:

Yhteiskäyttöä ei suositella

Kaliumtasoihin vaikuttavat lääkeaineet:

Hydroklooritiatsidin kaliumia poistava vaikutus saattaa tehostua käytettäessä sitä samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, joiden käyttöön liittyy kaliumvaje ja hypokalemia (esim. muut kaliureettiset diureetit, laksatiivit, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini tai salisyylihapon johdannaiset). Samanaikaista käyttöä ei tämän vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini:

Tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos kalsiumvalmisteiden tai seerumin kalsiumpitoisuuksiin vaikuttavien lääkevalmisteiden (esim. D-vitamiinin) samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaan seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja annostusta on tarvittaessa muutettava.

Kolestyramiini ja kolestipolihartsit:

Anioninvaihtohartsit, kuten kolestyramiini ja kolestipoli, heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Yhteisvaikutus voidaan kuitenkin minimoida ottamalla hydroklooritiatsidi ja hartsit eri aikoihin siten, että hydroklooritiatsidi otetaan vähintään 4 tuntia ennen hartsin ottamista tai 4–6 tuntia hartsin ottamisen jälkeen.

Digitalisglykosidit:

Hypokalemiaa tai hypomagneemiaa aiheuttavat tiatsidit voivat lisätä digitaalisen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä.

Lääkevalmisteet, joihin kaliumtasapainon häiriöt vaikuttavat:

Seerumin kaliumtason ja EKG:n säännöllinen seuranta on suositeltavaa, kun Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmistetta käytetään sellaisten lääkeaineiden kanssa, joihin kaliumtasapainon häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet) tai kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes) indusoivien aineiden kanssa (mukaan lukien jotkin rytmihäiriölääkkeet). Hypokalemia altistaa kääntyvien kärkien takykardialle:

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniidi, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetiliidi, ibutiliidi)
- eräät psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridili, sisapridi, difenmanili, erytromysiini i.v., halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, vinkamiini i.v.).

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini):

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa näiden vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni):

Voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat ja insuliini):

Tiatsidihoito saattaa vaikuttaa glukoositoleranssiin. Diabeteslääkityksen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. 4.4).

Metformiini:

Metformiinia tulee käyttää varoen hydroklooritiatsidiin liittyvän, toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan aikaansaaman maitohappoasidoosiriskin vuoksi.

Beetasalpaajat ja diatsoksidit:

Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini):

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Kihti-lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli):

Urikosuuristen lääkkeiden annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahapon pitoisuutta. Probenesidin ja sulfinpyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsididiureettien antaminen samanaikaisesti voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille.

Amantadiini:

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Sytostaatit (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):

Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Tetrasykliinit:

Tetrasykliinien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö lisää uraattiarvon kohoamisen riskiä. Tätä riskiä ei todennäköisesti ole doksisykliinillä.

Lääkevalmisteet, jotka pienentävät natriumpitoisuutta seerumissa:

Hydroklooritiatsidin hyponatreeminen vaikutus voi tehostua, jos sitä annostellaan yhdessä esimerkiksi masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden tai epilepsialääkkeiden kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Angiotensiini II-reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II-reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. *Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois.* Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden aikana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisen vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneen turvotuksen tai kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman hyödyllistä vaikutusta hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana lukuun ottamatta harvoja tilanteita, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys:

Angiotensiini II -reseptorisalpaajat:

Koska ei ole olemassa tietoa Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Teveten Comp -valmisteen käyttöä ei suositella, ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmisteen käyttö imetyksena ei ole suositeltavaa. Jos Teveten Comp 600 mg/12,5 mg -valmistetta käytetään

imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyydestä ei ole kliinisiä tietoja.

Eprosartaanilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Prekliinistä tietoa hydroklooritiatsidin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty, mutta farmakodynaamisen vaikutustavan perusteella on epätodennäköistä, että Teveten Comp vaikuttaisi näihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin ottaa huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa ajoittain esiintyä verenpainetaudin lääkehoidon yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saavat eprosartaania ja hydroklooritiatsidia, ovat päänsärky ja epäspesifiset ruoansulatuskanavan vaivat, joita esiintyy noin 11 %:lla ja 8 %:lla potilaista (verrattuna 14 % ja 8 % plasebolla).

b. Yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, jotka esiintyivät plasebokontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa tai joita on raportoitu tieteellisessä kirjallisuudessa, on esitetty alla olevassa taulukossa. Jokaisen esiintymistiheysluokan alla on lueteltu haittavaikutukset eprosartaanilla, eprosartaani- ja hydroklooritiatsidiyhdistelmällä sekä ainoastaan hydroklooritiatsidilla (ks. taulukon alaviitteet).

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1000, <1/100	Harvinainen ≥1/10000, <1/1000	Hyvin harvinainen <1/10000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			Leukopenia		Hemolyytinen anemia*	Agranulosytoosi Aplastinen anemia Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys			Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia	Hypokalemia Hyponatremia Hypokloremia Hyperurikaemia Kihti Hyperkolesterolemia			Hyperkalsemia Hypomagnesaemia Hypertriglyceridaemia Anoreksia
Psykkiset häiriöt			Masennus Ahdistuneisuus Unettomuus Hermostuneisuus Libidohäiriö			Levottomuus

Hermosto	Pään- särky**	Heitehuimaus parestesia				
Silmät						Akuuti myopia ja sekundaari ahdaskulma- glaukooma* suonikalvon effuusio****
Korva ja tasapainoelin			Huimaus**			
Verisuonisto		Alhainen verenpaine (esim. ortostaattinen)				Vaskuliitti
Hengitystiet		Riniitti		Keuhko- edeema* Pneumo- niitti*		
Ruoansulatus- elimistö		Epäspesifit ruoansulatus- kanavan vaivat (esim. pahoinvointi, ripuli, oksentelu)	Ummetus**	Pankrea- tiitti*		
Maksa ja sappi						Keltatauti (maksan kolestaattinen ikterus)
Iho ja ihonalainen kudos		Allergiset ihoreaktiot (esim. Ihottuma, kutina)	Angioedeema			Toksinen epidermaali- nen nekrolyysi, valoherkkyys, ihon lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit**			Systeeminen lupus erythematosus Artralgia
Munuaiset ja virtsatiet:						Interstitiaali- nen nefriitti Munuaisten vajaatoimita/ alentunut munuais- toiminta riskipotilailla (esim. munu- aisvaltimon stenooosi)

Sukupuoli- elimet ja rinnat			Seksuaali- toiminnan häiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia	Pyreksia			
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämät- tömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)						Ei- melanooma- tyyppinen ihosyöpä (tyvisolu- syöpä ja okasolusyöpä) ***

* Esiintymistiheys perustuu tieteelliseen kirjallisuuteen hydroklooritiatsidista

** Ei esiintynyt useammin kuin plasebolla

*** Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

**** Tiatsidin ja tiatsidin kaltaisten diureettien käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suonikalvon effuusiosta, johon liittyy näkökenttäpuutos.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa. Yksittäisraportteja on saatu kauppaan tulon jälkeen, joissa eprosartaania oli otettu 12 000 mg:n annokseen asti. Vaikka useimmat potilaat eivät ilmoittaneetkaan mitään oireita, on kuitenkin otettava huomioon, että yhdessä tapauksessa ilmeni verenkierron romahdus 12 000 mg:n eprosartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Henkilö toipui täysin. Suurin samanaikaisesti otettu eprosartaani- ja hydroklooritiatsidiannos oli 3600 mg eprosartaania ja 75 mg hydroklooritiatsidia. Se oli raportoitu itsemurhayrityksenä.

Todennäköisin yliannostuksen aiheuttama vaikutus on verenpaineen lasku.

Muut oireet saattavat johtua kuivumisesta ja elektrolyytivajauksesta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja ilmenevät todennäköisesti pahoinvointina ja uneliaisuutena. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Eprosartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Eprosartaani ja diureetit: ATC-koodi: C09DA02

Eprosartaani

Eprosartaani ei ole peptidi; se on oraalisesti annosteltuna aktiivinen bifenyyleihin ja tetratsoleihin kuuluvan angiotensiini II -reseptorinsalpaaja, joka sitoutuu AT₁-reseptoriin.

Angiotensiini-II on voimakas vasokonstriktori ja reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän ensisijainen vaikuttava hormoni, jonka toiminta liittyy verenpainetaudin patofysiologiaan.

Ihmisillä eprosartaanin on osoitettu salpaavan angiotensiini-II:n vaikutukset verenpaineeseen, munuaisten verenkiertoon ja aldosteronin eritykseen. Verenpainevaikutus pysyi 24 tunnin ajan eikä ensimmäisestä annoksesta aiheutuvaa posturaalista hypotensiota tai takykardiaa todettu. Eprosartaanin hoidon lopettaminen ei johda nopeaan verenpaineen nousuun (ns. rebound-ilmiöön).

Eprosartaani ei heikennä munuaisten itsesäätelymekanismia. Terveillä aikuisilla miehillä eprosartaanin on osoitettu suurentavan keskimääräistä munuaisten efektiivistä plasmavirtausta.

Eprosartaani ei voimista bradykiniiniin liittyviä (ACE-välitteisiä) vaikutuksia, esim. yskää.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisin imeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät nesteiden, natriumin ja kloridin erittymistä. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa, ja alentaa seerumin kaliumia. Hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus näyttää johtuvan diureettisesta ja suorasta vaskulaarisesta (verisuonivastuksen pienemisestä) yhteismekanismista.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella

hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\ 000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Teveten Comp 600 mg/12.5 mg

Plasebokontrolloitu, 8 viikkoa kestänyt kliininen tutkimus, johon osallistui 473 essentiaalista hypertensiota sairastavaa potilasta, osoitti eprosartaani 600 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -yhdistelmän olevan hyvin siedetty ja tehokas. Teveten Comp 600 mg/12.5 mg alensi systolista ja diastolista verenpainetta kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi verrattuna kumpaankin aineeseen yksinään ja placeboon, vaikkakin plasebolla saatiin korkea vaste ($p=0.08$ eprosartaani yksinään sekä plasebo). Siedettävyyttä oli samaa luokkaa eprosartaani/hydroklooritiatsidi 600 mg/12,5 mg -yhdistelmällä, eprosartaanilla ja plasebolla.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa potilaille, joiden diastolinen verenpaine oli 98-114 mmHg ja joilla ei saatu riittävä vastetta pelkällä eprosartaanilla (600 mg kolmen viikon ajan), annettiin joko 600 mg eprosartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia -yhdistelmää tai pelkästään 600 mg eprosartaania 8 viikon ajan. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatiin tilastollisesti ja kliinisesti merkittävä systolisen ja diastolisen verenpaineen lisäalennus niillä potilailla, joilla eprosartaani yksinään käytettynä ei antanut riittävä vastetta. Siedettävyyttä oli yhdistelmävalmisteella ja yksinään käytetyllä valmisteella yhtä hyvä.

Yli 80-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta.

Eprosartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

5.2 Farmakokineetiikka

Eprosartaani

Eprosartaanin absoluuttinen hyötyosuus oraalisen kerta-annoksen jälkeen on noin 13 %. Eprosartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 2 tunnin kuluttua ennen ruokailua otetun annoksen jälkeen. Eliminaation puoliintumisaika on eprosartaaniannoksen jälkeen yleensä 5 - 9 tuntia. Eprosartaani kumuloituu lievästi (14 %) jatkuvassa käytössä. Eprosartaanin ottaminen ruokailun yhteydessä hidastaa imeytymistä, mutta ei vähennä hyväksikäytettävyyttä.

Annoksella 100 - 800 mg eprosartaanialtistus on hieman alempi kuin suhteellisella annoksella aikaansaatu, mikä luultavasti johtuu aineen fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista.

Eprosartaani sitoutuu plasman proteiineihin 98 %:sesti, eivätkä sitoutumiseen vaikuta sukupuoli, ikä, maksan vajaatoiminta eikä lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Sitoutuminen plasman proteiineihin vähenee joillakin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Eprosartaanin jakautumistilavuus on noin 13 litraa. Kokonaispuhdistuma on n. 130 ml/min. Oraalisen [^{14}C]-eprosartaanin radioaktiivisuudesta noin 90 % erittyi ulosteeseen ja noin 7 % virtsaan (80 % eprosartaanina). Eprosartaanin AUC- ja C_{max} -arvot ovat iäkkäillä potilailla suurentuneet (keskimäärin kaksinkertaisiksi), mutta tämä ei vaadi annoksen muuttamista. Eprosartaanin AUC-arvot (mutta ei C_{max}) suurentuvat keskimäärin noin 40 % potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, mutta annoksen

muuttaminen ei tämän vuoksi ole tarpeen.

Verrattuna munuaistoimintaan normaaleihin koehenkilöihin, AUC- ja C_{max}-arvot olivat noin 30 % suuremmat potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-59 ml/min), ja noin 50 % suuremmat potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 5-29 ml/min). Miesten ja naisten välillä ei ole eroa eprosartaanin farmakokinetiikassa.

In vitro on todettu, että eprosartaani ei estä sytokromi P450 -entsyymien isoentsyymejä CYP1A, CYP2A6, CYP2C9/8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E ja CYP3A.

Hydroklooritiatsidi

Suun kautta otetun annoksen jälkeen hydroklooritiatsidin imeytyminen on suhteellisen nopeaa. Paastotilassa keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 5 - 15 tuntia. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan se erittyy nopeasti virtsaan. Vähintään 61 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veriaivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Teveten Comp 600 mg/12.5 mg

Eprosartaanin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei merkittävästi vaikuta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan. Ruoka ei vaikuta eprosartaanin ja hydroklooritiatsidin hyötyosuuteen, mutta imeytyminen hidastuu. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan neljän tunnin kuluttua eprosartaanin antamisen jälkeen ja kolmen tunnin kuluttua hydroklooritiatsidin antamisen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eprosartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta suun kautta annon jälkeen arvioitiin hiirillä ja koirilla suoritetuissa 3 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Toksikologinen kohde-elin on munuaiset. Eprosartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä aiheutti munuaismuutoksia (seerumin urean ja kreatiniinin nousua). Lisäksi suuremmat annokset aiheuttivat tubulaarisia degeneratiivisia ja regeneratiivisia muutoksia hiirten ja koirien munuaisissa, todennäköisesti muuttuneen munuaisten hemodynamiikan kautta (hypotension aiheuttama vähentynyt munuaisperfuusio ja tästä johtuva tubulaarinen hypoksia ja tubulaarisolujen degeneraatio).

Lisäksi yhdistelmähoito aikaansai jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa, punasoluparametrien laskua ja sydämen painon laskua. Nämä vaikutukset näyttäivät johtuvan korkeiden eprosartaaniannosten farmakologisista vaikutuksista ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Sitä, onko näillä löydöksillä merkitystä käytettäessä eprosartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä, ei tiedetä.

In vitro- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei havaittu genotoksisuutta eprosartaanilla ja hydroklooritiatsidilla yksinään tai yhdessä käytettynä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty eprosartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmällä.

Karsinogeenisuutta ei havaittu annettaessa enintään 600 mg eprosartaania hiirille ja 2 000 mg/kg eprosartaania rotille päivittäin kahden vuoden ajan. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisille ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

Tiineillä kaneilla todettiin raskauden loppuvaiheessa annetun päivittäisen 10 mg/kg eprosartaaniannoksen aiheuttavan emon ja sikiön kuolleisuutta. Hydroklooritiatsidi ei voimistanut eprosartaanin aiheuttamaa emon ja alkion/sikiön toksisuutta. Suun kautta annettu eprosartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmä (enintään 3/1 mg/kg päivässä) ei sekään aiheuttanut emon tai sikiön toksisia kehityshäiriöitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
krospovidoni
magnesiumstearaatti
puhdistettu vesi

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
talkki
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli 3350
keltainen rautaoksidi (E 172)
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen PVC/PCTFE/alumiini läpipainopakkaus tai valkoinen PVC/PVDC/alumiini.
Läpipainopakkaus: 28, 56, 98 tai 280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.
Näytepakkaus 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19072

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2004 / 10.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teveten Comp 600 mg/12,5 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller eprosartanmesylat motsvarande 600 mg eprosartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 43,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusbrun, kapselformad filmdragerad tablett.

Tabletten är märkt med ”5147” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg är avsett för patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med enbart eprosartan.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen är en tablett Teveten Comp 600 mg/12,5 mg en gång per dag. Tabletten skall intas på morgonen. Ett byte från monoterapi med eprosartan till den fasta kombinationen kan övervägas efter åtta veckors stabilisering av blodtrycket. Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kan intas med eller utan föda.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, men data från denna patientgrupp är begränsad.

Pediatrik population

Behandling av barn och ungdomar under 18 år med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg rekommenderas ej, då effekt och säkerhet hos denna patientgrupp ej har fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Behandling med Teveten Comp hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas ej, då erfarenheten av eprosartanmesylat i denna patientgrupp är begränsad. Teveten Comp är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Justering av dosen krävs ej hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Teveten Comp är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot eprosartan, sulfonamider (såsom hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Kolestas och gallvägsobstruktion
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Hemodynamiskt signifikant bilateral renovaskulär sjukdom eller allvarlig stenosis i en kvarvarande njure
- Terapiresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- Refraktär hyponatremi
- Symtomgivande hyperurikemi/gikt
- Samtidig användning av Teveten Comp och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid är mer sannolikt hos patienter med anamnes för allergier inklusive överkänslighet mot sulfonamidderivat.

Patienter med risk för nedsatt njurfunktion

Vissa patienter vars njurfunktion är beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i en kvarvarande njure), har risk att utveckla oliguri och/eller progressiv azotemi och i sällsynta fall akut njursvikt under behandlingen med ACE-hämmare. Dessa händelser är mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med ett diuretikum. Det finns inte tillräcklig terapeutisk erfarenhet för att avgöra om angiotensin II-blockerare såsom eprosartan kan orsaka en liknande risk att utveckla njurfunktionsnedsättning hos dessa mottagliga patienter. Njurfunktionen bör övervakas noga, eftersom det finns en ökad risk för svår hypertoni och njurinsufficiens hos dessa patienter.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När eprosartan och hydroklortiazid används hos patienter med nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen utvärderas och mätning av serumkalium och serumurinsyra göras innan behandlingen påbörjas samt regelbundet under behandlingen. Om försämring av njurfunktionen observeras under behandlingen bör terapivalet med eprosartan och hydroklortiazid omvärderas (se avsnitt 4.3).

Hydroklortiazidrelaterad azotemi kan uppträda hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns ingen erfarenhet av behandling av njurtransplanterade patienter med Teveten Comp 600 mg/12.5 mg.

Nedsatt leverfunktion

Särskild försiktighet bör iaktas då eprosartan används hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion pga begränsad erfarenhet i denna patientgrupp.

Hydroklortiazid ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens, eftersom hydroklortiazid kan orsaka intrahepatisk kolestas. Förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma.

Metabola och endokrina rubbningar

Hydroklortiazid kan försämra glukostoleransen, vilket kan kräva dosjustering av antidiabetika (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest vid behandling med Teveten Comp.

Endast lätta metabola och endokrina biverkningar (ökning av kolesterol och triglycerider i serum) har observerats i samband med användning av hydroklortiazid i doser om 12,5 mg, som i Teveten Comp 600 mg/12,5 mg.

Elektrolytrubbningar

Hydroklortiazid kan orsaka rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos). Liksom vid all diuretikabehandling skall regelbunden mätning av serumelektrolyter övervägas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. trimetoprim innehållande läkemedel) bör administreras med försiktighet tillsammans med eprosartan (se avsnitt 4.5).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom.

Symtomen innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppkommer vanligen inom några timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedläggning. Den primära åtgärden är att avbryta hydroklortiazidbehandlingen så fort som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerbart. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Hypotoni

Symtomatisk hypotoni kan inträffa hos dehydrerade patienter eller patienter med natriumbrist, vilket kan vara ett resultat av höga doser diuretika, saltrestriktioner i kosten, diarré eller kräkning. Natrium- och/eller vätskebristen bör korrigeras innan behandling med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg inleds.

Aorta- och mitralisstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med alla vasodilaterande medel skall försiktighet iaktas vid aorta- och mitralisstenos eller vid obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar inte tillräckligt på behandling med antihypertensiva medel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Behandling med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kan därför inte rekommenderas.

Kranskärlsjukdom

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med kranskärlsjukdom.

Graviditet

Behandling med angiotensin II- blockerare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II- blockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under

gravitet. Vid konstaterad gravitet bör behandling med angiotensin II-blockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Andra varningar och försiktigheter

Exacerbationer eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Hydroklortiazid kan ge positivt resultat vid dopingtest.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Möjliga interaktioner relaterade till både eprosartan och hydroklortiazid

Samtidig användning rekommenderas ej

Litium:

Reversibel ökning av litiumnivåerna i serum och litiumintoxikation har rapporterats vid samtidig behandling med litium och ACE-hämmare eller, mer sällsynt, angiotensin II-receptorblockerare. Dessutom reduceras litiums renala clearance av tiaziddiuretika vilket innebär att risken för litiumintoxikation kan öka. Därför kan samtidigt bruk av Teveten Comp och litium ej rekommenderas (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå anses nödvändig, ska litiumnivåerna i serum noggrant övervakas.

Samtidig användning som kräver försiktighet

Baklofen:

Kan förstärka den antihypertensiva effekten.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID):

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID leda till försämring av njurfunktionen, inklusive akut njursvikt och en ökad kaliumnivå i serum, speciellt hos patienter med befintlig nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör användas med försiktighet, framförallt hos äldre. Patienter skall vara adekvat hydrerade. Monitorering av njurfunktionen skall övervägas vid inledning av samtidig behandling och regelbundet därefter. Samtidig användning av losartan och NSAID-preparatet indometacid minskade effekten av angiotensin II-receptorblockerare en klasseffekt kan ej uteslutas.

Samtidig användning som ska beaktas

Amifostin:

Kan förstärka den antihypertensiva effekten.

Andra blodtryckssänkande medel:

Den blodtryckssänkande effekten av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg kan förstärkas vid samtidigt intag av andra blodtryckssänkande läkemedel.

Alkohol, barbiturater, narkotiska preparat eller antidepressiva läkemedel:

Kan förstärka förekomsten av ortostatisk hypotension.

Möjliga interaktioner relaterade till eprosartan

Samtidig användning rekommenderas ej

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna:

Baserat på erfarenhet av användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet kan samtidigt bruk av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparin, trimetoprim innehållande läkemedel, ACE-hämmare) leda till en höjning av serumkalium. Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna förskrivs i kombination med Teveten Comp 600 mg/12,5 mg bör kaliumnivåerna följas (se avsnitt 4.4).

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Möjliga interaktioner relaterade till hydroklortiazid

Samtidig användning rekommenderas ej

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna:

Den kaliumminskande effekten av hydroklortiazid kan förstärkas vid samtidig administrering av andra läkemedel som är associerade med kaliumförluster och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G natrium eller salicylsyraderivat). Sådan samtidig användning rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver försiktighet

Kalciumsalter och D-vitamin:

På grund av att tiaziddiuretika minskar utsöndringen av kalcium kan serumkalcium öka. Om kalciumtillskott eller läkemedel som påverkar serumnivåerna av kalcium (t.ex. D-vitaminbehandling) måste förskrivas samtidigt bör serumnivåerna av kalcium följas och doseringen av kalcium anpassas därefter.

Kolestyramin och kolestipol:

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare såsom kolestyramin och kolestipol. Interaktionen kan minimeras genom att ta hydroklortiazid minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter anjonbytaren.

Digitalisglykosider:

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium:

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när Teveten Comp 600 mg/12,5 mg ges samtidigt med läkemedel som påverkas av förändringar i serumkaliumnivån (t.ex. digitalisglykosider och antiarytmika) och med följande läkemedel (inklusive vissa antiarytmika) som kan framkalla torsades de pointes (ventrikulär takykardi) där hypokalemin är den predisponerande faktorn för torsades de pointes (ventrikulär takykardi):

- Antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).

- Antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Icke-depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin):

Effekten av icke-depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av hydroklortiazid.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden):

En ökning av biotillgängligheten för tiaziddiuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad ventrikeltömning.

Antidiabetika (peroral läkemedel och insulin):

Behandling med tiazider kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika kan behövas (se avsnitt 4.4).

Metformin:

Metformin bör användas med försiktighet på grund av risken för mjölksyraacidosis föranledd av möjlig njurfunktionsnedsättning kopplad till hydroklortiazid.

Betablockerare och diazoxid:

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiaziddiuretika.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin):

Effekten av pressoraminer kan minskas.

Medel vid gikt (probenecid, sulfipyrazon och allopurinol):

Dosjustering av medel som ökar utsöndringen av urinsyra kan behövas eftersom hydroklortiazid kan öka serumkoncentrationen av urinsyra. En ökning av dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Amantadin:

Tiaziddiuretika kan öka risken för biverkningar av amantadin.

Cytotoxiska substanser (t.ex. cyklofosamid, metotrexat):

Tiaziddiuretika kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska substanser och förstärka den benmärgshämmande effekten.

Tetracykliner:

Samtidig administrering av tetracykliner och tiaziddiuretika ökar risken för tetracyklininducerad höjning av urea. Denna interaktion gäller troligtvis inte för doxycyklin.

Läkemedel som sänker nivåerna av serumnatrium:

Den natriumsänkande effekten av hydroklortiazid kan intensifieras vid samtidig användning av antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel, antiepileptiska läkemedel etc. Försiktighet rekommenderas vid långvarig användning av dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare:

Användning av angiotensin II-receptorblockerare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-blockerare men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-blockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-blockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-blockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3.).

Om exponering för angiotensin II-blockerare förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-blockerare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användande under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Angiotensin II-receptorblockerare:

Eftersom ingen information angående användning av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg under amning finns, rekommenderas inte Teveten Comp utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Tiazider i höga doser som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Teveten Comp 600 mg/12,5 mg under amning rekommenderas inte. Om Teveten Comp 600 mg/12,5 mg används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

Klinisk data rörande fertilitet saknas.

Icke-klinisk data rörande eprosartan visade inga effekter på manlig och kvinnlig fertilitet. Pre-klinisk data om möjliga effekter av hydroklortiazid på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Grundat på de farmakodynamiska egenskaperna är det mindre troligt att denna förmåga påverkas med Teveten Comp. Vid bilkörning och handhavande av maskiner bör dock beaktas att tillfällig yrsel och trötthet kan uppträda under blodtrycksbehandling.

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofil

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter som behandlas med eprosartan och hydroklortiazid är huvudvärk (11 %) och ospecificerade magtarmbiverkningar (8 %) (jämfört med 14 % respektive 8 % av patienterna som fick placebo).

b. Summering av biverkningar

Biverkningar som uppkom i placebo-kontrollerade kliniska studier eller som rapporterats från vetenskaplig litteratur är angivna i tabellen nedan. Under varje frekvens är biverkningarna angivna utifrån data från eprosartan, kombinationen eprosartan och hydroklortiazid eller hydroklortiazid ensamt (se tabellens fotnoter).

Organsystem-klass	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥1/100, <1/10	Mindre vanlig ≥1/1000, <1/100	Sällsynt ≥1/10000, <1/1000	Mycket Sällsynt <1/10000	Inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni		Hemolytisk anemi*	Agranulocytos Aplastisk anemi Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighet			Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition		Hyperglykemi	Hypokalemi Hyponatremi Hypokloremi Hyperurikemi Gikt Hyperkolesterolemi			Hypercalcemi Hypomagnesemi Hypertriglyceridemi Anorexi
Psykiska störningar			Depression Oro Sömlöshet Nervositet Förändring av libido			Rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk**	Yrsel Parestesi				
Ögon						Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom* choroidal effusion****
Öron och			Vertigo**			

Organsystem -klass	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥1/100, <1/10	Mindre vanlig ≥1/1000, <1/100	Sällsynt ≥1/10000, <1/1000	Mycket Sällsynt <1/10000	Inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
balansorgan						
Blodkärl		Hypotoni (t.ex. ortostatisk)				Vaskulit
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum		Rinit		Lungödem* Pneumoni*		
Magtarm- kanalen		Ospecifika magtarm- kanalbesvär (t.ex. illamående, diarré, kräkningar)	Förstoppning**	Pankreatit*		
Levar och gallvägar						Gulsot (intrahepatisk kolestas)
Hud och subkutan vävnad		Allergisk hudreaktion (t.ex. utslag, klåda)	Angioödem			Toxisk epidermal nekros Fotosensitivitet Kutan lupus erytematosus
Muskuloskel e tala systemet och bindväv			Muskelspasm**			Systemisk lupus erytematosus artralgi
Njurar och urinvägar						Interstitiell nefrit Njursvikt/nedsatt njurfunktion hos riskpatienter (t.ex. njurartärstenos)
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrati onsstället		Asteni	Pyrexia			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)						<u>Icke-melanom hudcancer</u> (<u>basalcellscancer och</u> <u>skivepitelcancer</u> ***)

* Frekvens baseras på data från vetenskaplig litteratur gällande hydroklortiazid
** Förekom inte i högre utsträckning än placebo.
*** Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).
****Fall av choroidal effusion med synfältsdefekt har rapporterats efter användning av tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Data angående överdosering på människa är begränsade. Efter marknadsföringen har enstaka fall rapporterats där doser upp till 12000 mg av eprosartan intagits. Även om de flesta patienter inte rapporterat några symtom måste det dock påpekas att hos en patient uppträdde cirkulatorisk kollaps efter intag av 12000 mg eprosartan. Personen tillfrisknade fullständigt. Maximal dos som har intagits av eprosartan och hydroklortiazid är 3600 mg eprosartan/75 mg hydroklortiazid. Detta fall rapporterades som ett självmordsförsök.

Det troligaste symptomet på överdosering förväntas vara hypotoni. Andra symtom kan bero på uttorkning och elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi), vilket kan yttra sig som illamående och sömnhet. Behandlingen skall vara symtomatisk och understödjande. Eprosartan elimineras inte genom hemodialys. Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Eprosartan och diuretika.
ATC-kod: C09DA02.

Eprosartan

Eprosartan är en icke-peptid, peroralt verkande, icke-bifenyl, icke-tetrazol angiotensin II-receptorblockerare som binds selektivt till AT₁-receptorn.

Angiotensin II spelar en viktig roll i patofysiologin för hypertoni. Det är det primärt aktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och en potent vasokonstriktor.

Eprosartan motverkar effekten av angiotensin II på blodtryck, renalt blodflöde och aldosteronsekretion hos människa. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar och postural hypotoni eller reflex takyardi efter första dosen ses inte. Avbruten behandling med eprosartan leder inte till en snabb ”rebound” ökning av blodtrycket.

Eprosartan påverkar inte mekanismerna för renal autoregulation. Hos friska vuxna män har eprosartan visat sig öka det genomsnittliga renala plasmaflödet.
Eprosartan potentierar ej bradykininrelaterade effekter (ACE-medierade), t.ex. hosta.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett etablerat tiaziddiuretikum. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av vätska, natrium och klorid. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasmareninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serumkalium. Mekanismen bakom den antihypertensiva effekten verkar vara en kombination av diuretisk effekt och en direkt effekt på kärlen (minskning av kärlnotståndet).

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

Teveten Comp 600 mg/12.5 mg

I en placebo-kontrollerad 8-veckors klinisk studie på 473 patienter med essentiell hypertoni visades att kombinationen 600 mg eprosartan och 12,5 mg hydroklortiazid tolererades väl och var effektiv.

Teveten Comp 600 mg/12.5 mg sänkte det systoliska och diastoliska blodtrycket till en kliniskt relevant nivå och kombinationen var statistiskt signifikant bättre än de två komponenterna var för sig och placebo, trots ett högt placebosvar ($p=0,08$ vid jämförelse av eprosartan ensamt med placebo).

Tolerabiliteten var lika för eprosartan/hydroklortiazid (600 mg/12,5 mg), eprosartan och placebo.

I en annan klinisk studie behandlades patienter, som hade ett diastoliskt blodtryck mellan 98 och 114 mmHg och som inte var tillräckligt väl kontrollerade med en tre-veckors behandling av enbart eprosartan 600 mg, med antingen eprosartan/hydroklortiazid 600 mg/12,5 mg eller eprosartan 600 mg i 8 veckor. Kombinationen gav en statistiskt signifikant och kliniskt relevant additiv sänkning av systoliskt och diastoliskt blodtryck hos patienter som inte svarade tillräckligt på eprosartan i monoterapi. Tolerabiliteten var lika tillfredsställande för de båda terapierna.

Det finns endast begränsade data tillgängliga rörande behandling av patienter över 80 år.

Effekten på morbiditet och mortalitet av kombinationen eprosartan och hydroklortiazid har inte studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Eprosartan

Den absoluta biotillgängligheten efter oral administrering av eprosartan är cirka 13 %. Maximal plasmakoncentration vid dosering på fastande mage uppnås efter 1-2 timmar. Den terminala halveringstiden för eprosartan är vanligen 5-9 timmar. Eprosartan ackumuleras i ringa grad (14 %) vid långtidsanvändning. Samtidigt födointag fördröjer absorptionen men minskar inte biotillgängligheten. I dosintervallet mellan 100 till 800 mg ses en något mindre än dosproportionell ökning i exponering för eprosartan, troligen beroende på substansens fysikalisk-kemiska egenskaper.

Graden av plasmaproteinbindning för eprosartan är 98 % och påverkas ej av kön, ålder, försämrad leverfunktion eller lätt till måttlig nedsatt njurfunktion. Graden av plasmaproteinbindning var lägre hos ett litet antal patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Distributionsvolymen är cirka 13 liter. Total plasmaclearance är cirka 130 ml/min. Efter oral administrering av [¹⁴C]eprosartan återfanns cirka 90 % av radioaktiviteten i feces. Cirka 7 % utsöndrades i urinen, av vilket 80 % var oförändrat eprosartan. Både AUC och C_{max} är förhöjda hos äldre (i genomsnitt en fördubbling) men dosjustering erfordras ej. AUC (men ej C_{max}) för eprosartan ökar med i genomsnitt 40 % hos patienter med nedsatt leverfunktion, men dosjustering krävs ej.

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion var genomsnittlig AUC och C_{max} cirka 30 % högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-59 ml/min) och cirka 50 % högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min). Det föreligger ingen skillnad i farmakokinetiken för eprosartan mellan män och kvinnor.

In vitro har det visats att eprosartan inte hämmar de humana cytokrom P450 isoenzymerna CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E och 3A.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid absorberas relativt snabbt efter oral tillförsel. Givet på fastande mage är halveringstiden i medeltal 5-15 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras inte utan utsöndras snabbt av njurarna. Minst 61 % av den orala dosen utsöndras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar över placentabarriären, men inte blod-hjärnbarriären, samt utsöndras i bröstmjolk.

Teveten Comp 600 mg/12.5 mg

Samtidig tillförsel av eprosartan och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant påverkan på farmakokinetiken för endera aktiva substansen. Föda fördröjer absorptionen av eprosartan och hydroklortiazid men biotillgängligheten påverkas inte. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter 4 timmar för eprosartan och efter 3 timmar för hydroklortiazid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den potentiella toxiciteten av kombinationen eprosartan/hydroklortiazid vid oral administrering har undersökts på möss och hundar i studier, som varat i upp till 3 månader. Inga fynd har framkommit som skulle utesluta användning av terapeutiska doser hos människa.

Njurarna var målorgan för de toxikologiska undersökningarna. Kombinationen eprosartan/hydroklortiazid orsakade funktionella förändringar i njuren (ökning av urea och kreatinin i serum). Dessutom framkallade högre doser hos råttor och hund tubulär de- och regeneration i njuren, troligen genom förändrad renal hemodynamik (minskad njurgenomblödning på grund av hypotoni, vilket leder till tubulär hypoxi och degeneration av cellerna).

Kombinationen framkallade vidare hyperplasi av de juxtaglomerulära cellerna samt orsakade minskning av de röda blodkropparna och hjärtvikten. Dessa effekter förefaller bero på de farmakologiska effekterna av eprosartan vid höga doser. Liknande farmakologiska effekter ses också med ACE-hämmare. Relevansen av dessa fynd för behandling av människa med terapeutiska doser av kombinationen eprosartan/hydroklortiazid är okänd.

In vitro och *in vivo* studier med eprosartan och hydroklortiazid ensamt och i kombination visade ingen relevant genotoxisk potential.

Studier på karcinogeniciteten har inte utförts på kombinationen eprosartan/hydroklortiazid. Ingen karcinogen effekt har observerats hos råttor eller möss när eprosartan har administrerats i doser upp till 600 mg respektive 2000 mg/kg per dag under 2 år. Omfattande klinisk erfarenhet har inte kunnat påvisa något samband mellan behandling med hydroklortiazid och ökning av neoplasmer.

Eprosartan, givet i en dos om 10 mg/kg kroppsvikt per dag till dräktiga kaniner under senare delen av dräktigheten, ledde till mortalitet hos både moder och foster. Hydroklortiazid förstärkte inte den toxiska effekten av eprosartan på moder och embryo/foster. Kombinationen eprosartan/hydroklortiazid, givet oralt i doser upp till 3/1 mg/kg per dag, var inte toxiskt för moder eller foster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
pregelatiniserad stärkelse (från majs)
kros повідon
magnesiumsterat
renat vatten

Filmdragering

polyvinylalkohol
talk
titandioxid (E171)
makrogol 3350
gul järnoxid (E172)
svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit PVC/PCTFE/Aluminiumfolie tryckförpackning, eller vit PVC/PVDC/Aluminiumfolie tryckförpackning.

Tryckförpackning: 28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
280 (10x28) filmdragerade tabletter
Startförpackning: 14 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19072

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.11.2004 / 10.9.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.8.2020