

Teveten[®] Comp

R_x (F)

Viatriis

Filmdragerad tablett 600 mg/12,5 mg

(Tillhandahålls ej) (ljusbrun, kapselformad och märkt 5147 på ena sidan.

Angiotensin II-antagonist, kombination

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Eprosartan

Hydroklortiazid

ATC-kod:

C09DA02

Läkemedel från Viatriis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som provat men inte kan använda ACE-hämmare, eller som tillägg till ACE-hämmare.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-12.

Indikationer

Essentiell hypertoni. Teveten Comp är avsett för patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med enbart eprosartan.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot eprosartan, sulfonamider (såsom hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet. 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.
- Terapieresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- Refraktär hyponatremi
- Symtomgivande hyperurikemi/gikt
- Samtidig användning av Teveten Comp och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett Teveten Comp 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 kan intas med eller utan föda.

Äldre

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

Pediatrisk population

Behandling av barn och ungdomar under 18 år med Teveten Comp 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 Kontraindikationer).

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

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

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. Angiotensin II- blockerare som eprosartan har inte haft tillräcklig terapeutisk erfarenhet för att avgöra om det finns 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 Interaktioner och Farmakodynamik).

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 Kontraindikationer).

Hydroklortiazidrelaterad azotemi kan uppträda hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns ingen erfarenhet av behandling av njurtransplanterade patienter med Teveten Comp.

Nedsatt leverfunktion

Särskild försiktighet bör iakttas 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 Interaktioner). 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.

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 kaliumnivån (t.ex. trimetopriminnehållande läkemedel) kan leda till ökade kaliumnivåer och bör administreras med försiktighet tillsammans med eprosartan (se avsnitt Interaktioner).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka 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 synnedsättning. 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 inleds.

Aorta- och mitralisstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid all behandling med vasodilaterande medel skall försiktighet iakttas 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 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 graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II- blockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

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 Biverkningar).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Teveten Comp 600 mg/12,5 mg sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

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-galaktos malabsorption.

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 Varningar och försiktighet). 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 ökade effekten av angiotensin II- receptorb blockerare 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 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 bör kaliumnivåerna följas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 Varningar och försiktighet).

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 anjonbytare.

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 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 (perorala läkemedel och insulin):

Behandling med tiazider kan påverka glukostoleransen.

Dosjustering av antidiabetika kan behövas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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, sulfinpyrazon 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 sulfinpyrazon 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. cyklofosfamid, 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.

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare:

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

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 skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (Se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

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

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 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 bröstmjolk. Tiazider i höga doser som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Teveten Comp under amning rekommenderas inte. Om Teveten Comp 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.

Trafik

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.

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 ≥1/1000 0, <1/1000	Mycket Sällsynt <1/10000	Inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni		Hemolytisk anemi ¹	Agranulocytos Aplastisk anemi Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighet			Anafylaktiska reaktioner
		Hyperglykemi	Hypokalemi			Hypercalcemi Hy

Metaboli sm och n utrition			Hyponatr emi Hypoklor emi Hyperuri kemi Gikt Hyperkol esterole mi			pomagn esemi Hypertri glyceride mi Anorexi
Psykiska störning ar			Depressi on Oro Sömnlös het Nervosist et Förändri ng av libi do			Rastlösh et
Centrala och perif era nervsyst emet	Huvudvä rk ²	Yrsel Parestesi				
Ögon						Akut my opi och sekundär t trångvi nkelglau kom ¹ ,

						choroidal effusion ⁴
Öron och balansor gan			Vertigo ²			
Blodkär l		Hypotoni (t.ex. ort ostatisk)				Vaskulit
Andnings vägar, bröstkor g och me diastinu m		Rinit		Lungöde m ¹ Pneumo ni ¹	Akut and nöds-syn drom (ARDS) ⁵	
Magtarm -kanalen		Ospecifik a magtarm kanalbes vär (t.ex. illamåen de, diarré, kräkning ar)	Förstopp ning ²	Pankreat it ¹		
Lever och gallvägar						Gulsot (intrahep atisk kolestas)
		Allergisk hudreakt	Angioöde m			

Hud och subkutan vävnad		ion (t.ex. utslag, klåda)				Toxisk epidermal nekros Fotosensitivitet Kutan lupus erytematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer ²			Systemisk lupus erytematosus artralgi
Njurar och urinvägar						Interstitiell nefrit Njursvikt /nedsatt njurfunktion hos riskpatienter (t.ex. njurartärstenos)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion			
		Asteni	Pyrexia			

Allmänna symtom och/eller symtom vid administ reringsst ället						
Neoplasi er; benigna, maligna och ospecific erade (inkl. cystor och poly per)						Icke-mel anom hu dcancer (basalcel lscancer och skive pitelcanc er) ³

¹ Frekvens baseras på data från vetenskaplig litteratur gällande hydroklortiazid

² Förekom inte i högre utsträckning än placebo.

³ Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik.)

⁴ Fall av choroidal effusion med synfältsdefekt har rapporterats efter användning av tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika.

⁵ Se avsnitt Varningar och försiktighet

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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. Patienten 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 sömnighet. Behandlingen skall vara symptomatisk och understödjande. Eprosartan elimineras inte genom hemodialys. Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

Farmakodynamik

Eprosartan

Eprosartan är en icke-peptid, peroralt verkande, icke-bifenyl, icke-tetrazol angiotensin II-receptorblockerare som binds selektivt till AT_1 -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 reflextakykardi 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 oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser 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 kärlmotståndet).

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-responssamband 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 Varningar och försiktighet).

Teveten Comp

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 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 600/12,5 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.

Farmakokinetik

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 [^{14}C]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 patienter 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 fasande 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

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.

Prekliniska uppgifter

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 och dag under 2 år.

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 och dag, var inte toxiskt för moder eller foster.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämne med känd effekt:

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

polyvinylalkohol
talk
titandioxid (E171)
makrogol 3350
gul järnoxid (E 172)
svart järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Ljusbrun, kapselformad filmdragerad tablett.

Tabletten är märkt med "5147" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 600 mg/12,5 mg (ljusbrun, kapselformad och märkt 5147 på ena sidan.

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*

98 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*