

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält Eprosartanmesilat entsprechend 600 mg Eprosartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 43,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Cremefarbene, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung "5147" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Eprosartan alleine nicht ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette Teveten Plus 600 mg/12,5 mg einmal täglich, die morgens eingenommen werden sollte. Eine Umstellung von der Eprosartan-Monotherapie auf die fixe Kombination kann nach 8-wöchiger Blutdruck-Stabilisierung in Erwägung gezogen werden.

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg kann zusammen mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, obwohl für diese Patientengruppe nur begrenzt Informationen vorliegen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Da Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern nicht belegt ist, wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Teveten Plus 600 mg/12,5 mg nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da derzeit nur begrenzte Erfahrungen mit Eprosartanmesilat in dieser Patientengruppe vorliegen. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist Teveten Plus 600 mg/12,5 mg kontraindiziert

(siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist Teveten Plus 600 mg/12,5 mg (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Eprosartan, Sulfonamidderivate (wie z.B. Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Cholestase und obstruktive Gallenwegserkrankung
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Hämodynamisch signifikante beidseitige Nierengefäßerkrankung oder schwere einseitige Nierenarterienstenose bei funktioneller Einzelniere
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- Therapieresistente Hyponatriämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Die gleichzeitige Anwendung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg mit Aliskirenhaltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Hydrochlorothiazid sind wahrscheinlicher bei Patienten zu erwarten, die Allergien in der Anamnese einschließlich Überempfindlichkeit gegen Sulfonamidderivate aufweisen.

Patienten mit Risiko für Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [NYHA-Klassifikation: Klasse IV], bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei funktioneller Einzelniere), können unter der Behandlung mit ACE-Hemmern eine Oligurie und/oder progredient verlaufende Azotämie sowie in seltenen Fällen akutes Nierenversagen entwickeln. Diese Ereignisse treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern, wie Eprosartan, liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen vor, um mit Bestimmtheit sagen zu können, ob für diese empfindliche Patientengruppe ein vergleichbares Risiko für die Entwicklung einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion besteht.

Die Nierenfunktion sollte streng überwacht werden, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz besteht.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht.

Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung und Nierentransplantation

Wenn Eprosartan + Hydrochlorothiazid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, sollten die Nierenfunktion, die Serum-Kalium-Spiegel und Harnsäurewerte vor Behandlungsbeginn gemessen und auch während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Wenn während der Therapie eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet wird, muss die Behandlung mit Eprosartan + Hydrochlorothiazid neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung kann eine durch Hydrochlorothiazid bedingte Azotämie auftreten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Teveten Plus 600 mg/12,5 mg bei Patienten mit Nierentransplantation vor.

Leberfunktionsstörungen

Eprosartan sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden, da in dieser Patientengruppe nur begrenzt Erfahrungen vorliegen. Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden, da es innerhalb der Leber zu einer Gallenstauung kommen kann. Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes können ein Leberkoma auslösen.

Metabolische und endokrine Störungen

Hydrochlorothiazid kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen und infolgedessen kann eine Anpassung der Dosierung von Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann sich unter der Therapie mit Teveten Plus 600 mg/12,5 mg manifestieren. Bei der Dosierung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid in Teveten Plus 600 mg/12,5 mg wurden nur geringfügige metabolische oder endokrinologische Nebenwirkungen beobachtet (Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridwerte).

Störungen des Elektrolythaushaltes

Hydrochlorothiazid kann ein Ungleichgewicht des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushaltes hervorrufen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose).

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika therapiert werden, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte durchgeführt werden. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumersatzpräparate und kaliumhaltiger Salzersatz oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Trimethoprim-haltige Arzneimittel) können zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen und sollten nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig mit Eprosartan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion mit daraus resultierendem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Myopie und akutem Engwinkelglaukom verursachen. Die Symptome beinhalten akuten Beginn abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten üblicherweise innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach Therapiebeginn auf. Unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die erste Behandlung ist, Hydrochlorothiazid so schnell als möglich abzusetzen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn der intraokuläre Druck unkontrollierbar bleibt. Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese sein.

Hypotonie

Symptomatische Hypotonie kann besonders bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel auftreten, verursacht z. B. durch hochdosierte Diuretikatherapie, salzarme Kost, Diarrhoe oder Erbrechen. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor der Behandlung mit Teveten Plus 600 mg/12,5 mg auszugleichen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren sollten Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie mit Vorsicht behandelt werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen nicht ausreichend auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg nicht empfohlen.

Koronare Herzkrankheit

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Eprosartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen. Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Teveten Plus 600 mg/12,5 mg abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Thiaziddiuretika können einen Systemischen Lupus erythematodes verschlimmern oder aktivieren.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, totalem Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Hydrochlorothiazid kann bei Doping-Tests zu einem positiven Ergebnis führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Eprosartan und Hydrochlorothiazid

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Lithium:

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) - Hemmern und selten mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern ist über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Toxizität berichtet worden. Zusätzlich wird durch Thiazide die renale Clearance von Lithium reduziert und infolge dessen das Risiko einer Lithiumtoxizität möglicherweise erhöht. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Sollte sich eine solche Kombination als notwendig erweisen, ist der Serum-Lithium-Spiegel sorgfältig zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:

Baclofen:

Es kann eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Nicht-steroidale Antiphlogistika:

Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Blockern und NSARs kann, wie auch bei ACE-Hemmern, zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen, möglicherweise bis hin zu einem akuten Nierenversagen und zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels, besonders bei Patienten mit schon zuvor bestehender beeinträchtigter Nierenfunktion. Aus diesem Grund sollte eine gleichzeitige Anwendung, vor allem bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten müssen ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden und die Nierenfunktion muss zu Beginn einer Kombinationstherapie sowie in periodischen Abständen kontrolliert werden. Die gleichzeitige Anwendung von Losartan mit dem NSAR Indometacin führte zu einer Wirkungsabschwächung des Angiotensin-II-Rezeptor Blockers, ein Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist zu berücksichtigen:

Amifostin:

Es kann eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Andere Antihypertensiva:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg kann durch die gleichzeitige Einnahme von anderen Antihypertensiva verstärkt werden.

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:

Eine orthostatische Hypotonie kann sich verstärken.

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Eprosartan

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:

Basierend auf den Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumersatzpräparaten, kaliumhaltigem Salzersatz oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen (z.B. Heparin, Trimethoprim-haltige Arzneimittel, ACE-Hemmer), zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen. Falls eine gleichzeitige Verordnung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen können, in Kombination mit Teveten Plus 600 mg/12,5 mg notwendig ist, wird eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Mögliche Wechselwirkungen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:

Der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe von anderen, mit Kaliumverlust und Hypokaliämie assoziierten Arzneimitteln, verstärkt werden (wie z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxantien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G (Natrium) oder Salicylsäurederivate). Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:

Calciumsalze und Vitamin D:

Thiazid-Diuretika können aufgrund einer verminderten Ausscheidung zu einem Anstieg der Serum-Calcium-Spiegel führen. Falls eine gleichzeitige Verordnung von Calciumergänzungspräparaten oder Arzneimitteln, die sich auf den Serum-Calcium-Spiegel auswirken notwendig ist (z.B. Vitamin D-Therapie), müssen die Serum-Calcium-Spiegel überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Colestyramin oder Colestipol-Harze:

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von anionischen Austauschharzen, wie z.B. Cholestyramin oder Colestipol, reduziert.

Die Wechselwirkung kann jedoch durch versetzte Einnahme von Hydrochlorothiazid und den Harzen minimiert werden, wenn Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4 bis 6 Stunden nach Einnahme der Harze eingenommen wird.

Digitalis-Glykoside:

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Arzneimitteln, die durch Störungen des Serum-Kalium-Spiegels beeinflusst werden:

Regelmäßige Kontrollen des Serum-Kalium-Spiegels und EKG werden empfohlen, wenn Teveten Plus 600 mg/12,5 mg gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, deren Wirkung durch Störungen des Serum-Kalium-Spiegels beeinflusst wird (z.B. Digitalis-Glykoside und Antiarrhythmika), sowie auch mit nachfolgenden Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) auslösenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Triaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin IV, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin IV).

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin):

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden):

Die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika kann durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und einer Verlangsamung der Magenentleerung erhöht werden.

Antidiabetika (orale Substanzen und Insulin):

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glukose-Toleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Metformin:

Metformin sollte nur mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer Laktatazidose aufgrund eines möglichen funktionellen Nierenversagens durch Hydrochlorothiazid besteht.

Betablocker und Diazoxid:

Die hyperglykämische Wirkung von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazid-Diuretika verstärkt werden.

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin):

Die Wirkung von Sympathomimetika könnte abgeschwächt werden.

Arzneimittel zur Gicht-Behandlung (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol):

Da Hydrochlorothiazid den Harnsäure-Spiegel im Serum erhöhen kann, ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Harnsäure ausscheidenden Arzneimitteln erforderlich. Eine Dosiserhöhung kann für Probenecid und Sulfinpyrazon notwendig sein. Bei der Kombination mit Thiaziden kann es zu einem vermehrten Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol kommen.

Amantadin:

Thiazid-Diuretika können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

Zytotoxische Arzneimittel (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat):

Thiazid-Diuretika können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Tetracycline:

Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen und Thiazid-Diuretika steigert das durch Tetracycline hervorgerufene Risiko einer Harnstofferhöhung. Diese Wechselwirkung ist wahrscheinlich nicht auf Doxycyclin übertragbar.

Serum-Natrium-Spiegel senkende Arzneimittel:

Die Serum-Natrium-Spiegel senkende Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiotensin-II-Rezeptor Blocker:

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Blocker wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Blockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es zu Angiotensin- II-Rezeptor Blockern keine kontrollierten epidemiologischen Daten gibt, könnte ein ähnliches Risiko für diese Wirkstoffklasse existieren. Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft erfolgen, es sei denn, eine

Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blocker ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter Angiotensin II Rezeptorantagonisten eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzt Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft, besonders während des ersten Schwangerschaftsdrittels. Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Auf Grundlage der pharmakologischen Wirkungsweise von Hydrochlorothiazid, kann die Anwendung während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels die fetoplazentale Durchblutung gefährden und fetale und neonatale Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen. Hydrochlorothiazid darf bei Schwangerschaftsödemen, Bluthochdruck während der Schwangerschaft oder Präeklampsie wegen des Risikos von erniedrigtem Plasma-Volumen und plazerarer Minderdurchblutung ohne nützliche Wirkung auf den Krankheitsverlauf, nicht angewendet werden. Hydrochlorothiazid darf auch nicht bei essentieller Hypertonie bei schwangeren Frauen angewendet werden, außer in jenen seltenen Fällen, wo keine andere Therapie angewendet werden kann.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor Blocker:

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg in der Stillzeit vorliegen, wird Teveten Plus 600 mg/12,5 mg nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide in hohen Dosen verursachen intensive Diurese und können dadurch die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Teveten Plus 600 mg/12,5 mg während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität:

Zur Fertilität liegen keine klinischen Daten vor.

Nicht-klinische Daten von Eprosartan ergaben keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität. Über Auswirkungen von Hydrochlorothiazid auf die Fertilität sind keine nicht-klinischen Informationen verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, allerdings sind auf Basis der pharmakodynamischen Eigenschaften Auswirkungen von Teveten Plus 600 mg/12,5 mg unwahrscheinlich. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass unter einer Hochdruckbehandlung gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit Erprosartan + Hydrochlorothiazid behandelten Patienten sind Kopfschmerzen und unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die bei ca. 11 % und 8 % der Patienten auftraten (versus 14 % und 8 % unter Placebo).

b) Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Studien aufgetreten sind oder über welche in wissenschaftlicher Literatur berichtet wurde, sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst. Die Nebenwirkungen in den jeweiligen Häufigkeitskategorien basieren auf Daten von Eprosartan, der Kombination Eprosartan+Hydrochlorothiazid, als auch Hydrochlorothiazid alleine (siehe Tabellen-Fußnoten).

**NEBENWIRKUNGEN, BERICHTET AUS PLACEBO KONTROLLIERTEN
STUDIEN UND WISSENSCHAFTLICHER LITERATUR**

MedDRA System Organ Klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1,000 bis <1/100	Selten ≥1/10,000 bis <1/1,000	Sehr selten <1/ 10,000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blut & Lymphsystems			Leukopenie		Hämo-lytische Anämie ¹	Agranulozytose, Aplastische Anämie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immun-systems			Hyper-sensitivität			Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyper-glykämie	Hypokaliämie Hyponaträmie Hypo-chlorämie Hyperurikämie Gicht Hypercholeste-rinämie			Hyperkalziämie Hypomagnesiämie Hypertriglyceridämie Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen			Depression Angst Schlaflosigkeit Nervosität Störungen der Libido			Unruhe
Erkrankungen des Nerven-systems	Kopf-schmerzen ²	Schwindel Parästhesie				
Augener-krankungen						Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom*, Aderhauterguss ⁴
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinth			Vertigo ²			
Gefäßßerkran-kungen		(z.B. ortho-statische) Hypotonie				Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege		Rhinitis		Lungen-ödem ¹ Pneumo-nitis*	Akutes Atemnot-syndrom (ARDS) ⁵	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts		Unspezifische gastrointesti-nale Beschwerden (z.B. Nausea, Diarrhoe, Erbrechen)	Obstipation ²	Pankrea-titis ¹		
Leber- und Gallenerkran-kungen						Gelbsucht (intrahepatische cholestatische Gelbsucht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Allergische Hautreakti-onen (z.B. Rash, Pruritus)	Angioödem			Toxische epidermale Nekrolyse Photosensitivität Kutaner Lupus erythematodes
Skelettmusku-latur-, Binde-gewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskel-spasmen ²			Systemischer Lupus erythematodes, Arthralgie

MedDRA System Organ Klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000	Sehr selten <1/ 10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Niere und Harnwege						Interstitielle Nephritis Nierenversagen / Niereninsuffizienz bei Risikopatienten (z.B. Nierenarterienstenose)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Pyrexie			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basal- zellkarzinom und Plattenepithel- karzinom) ³

1 Häufigkeit basierend auf Daten aus wissenschaftlicher Literatur zu Hydrochlorothiazid

2 Trat nicht häufiger auf als unter Placebo

3 Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1)

4 Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiazid und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

5 siehe Abschnitt 4.4

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung bei Menschen vor. Es gibt einzelne Berichte nach Markteinführung, wonach Dosen von bis zu 12.000 mg Eprosartan eingenommen wurden. Obwohl die meisten Patienten keine Symptome berichteten, muss angemerkt werden, dass es in einem Fall zu einem Kreislaufkollaps nach Einnahme von 12.000 mg Eprosartan kam. Der Patient erholte sich vollständig. Die maximal eingenommene Dosis von Eprosartan + Hydrochlorothiazid war 3.600 mg Eprosartan/75 mg Hydrochlorothiazid und dies war im Falle eines Suizidversuchs.

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung dürfte das Auftreten einer Hypotonie sein.

Andere Symptome können im Zusammenhang mit einer Dehydrierung und Elektrolytmangel stehen (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponaträmie) und werden sich wahrscheinlich in Form von Übelkeit und Benommenheit äußern. Die Behandlung sollte symptombezogen und unterstützend erfolgen. Eprosartan wird durch Hämodialyse nicht ausgeschieden. Inwieweit Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse ausgeschieden wird, ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eprosartan und Diuretika
ATC-Code: C09DA02.

Eprosartan:

Eprosartan ist ein nicht-peptidischer, oral aktiver Angiotensin-II-Rezeptor Blocker ohne eine Biphenyl- oder Tetrazolstruktur, der selektiv an den AT₁-Rezeptor bindet. Angiotensin-II spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Es ist das wichtigste Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und bewirkt eine Vasokonstriktion.

Eprosartan antagonisiert bei Probanden die Wirkung von Angiotensin II auf den Blutdruck, den renalen Blutfluss und die Aldosteronsekretion. Die Blutdrucksenkung bleibt in einer anhaltenden und gleichmäßigen Weise über einen Zeitraum von 24 Stunden ohne Auftreten einer orthostatischen Dysregulation oder Reflextachykardie erhalten. Ein Abbruch der Behandlung mit Eprosartan führt nicht zu einem schlagartigen Anstieg des Blutdrucks.

Eprosartan beeinträchtigt nicht die autoregulatorischen Mechanismen der Niere. Eine Erhöhung des mittleren effektiven Plasmaflusses durch Eprosartan wurde bei gesunden männlichen Erwachsenen gezeigt.

Eprosartan verstärkt durch Bradykinin verursachte (ACE-vermittelte) Wirkungen, wie z.B. Husten, nicht.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular

and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid ist ein anerkanntes Thiazid-Diuretikum. Thiazide nehmen Einfluss auf den renal-tubulären Mechanismus der Elektrolytresorption, und bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Chlorid. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid senkt das Plasmavolumen, steigert die Aktivität des Plasmanrenins und erhöht die Aldosteronsekretion mit einem konsekutiven Anstieg der Kaliumausscheidung, verbunden mit Bikarbonatverlusten und Abnahme des Serum-Kalium-Spiegels. Die antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid ist vermutlich auf eine kombinierte harntreibende und eine direkte vaskuläre Aktivität (Reduzierung des vaskulären Widerstandes) zurückzuführen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid - Dosierung ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\ 000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\ 000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg:

In einer placebokontrollierten 8-wöchigen klinischen Studie an 473 Patienten mit essentieller Hypertonie zeigte sich, dass die Kombination von 600 mg Eprosartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid wirksam ist und gut vertragen wird. Teveten Plus 600 mg/12,5 mg senkte den systolischen und diastolischen Blutdruck in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß und war den beiden einzelnen Komponenten statistisch signifikant überlegen. Die Verträglichkeit zwischen Eprosartan/Hydrochlorothiazid, Eprosartan alleine bzw. Placebo war gleich gut.

In einer anderen klinischen Studie bekamen Patienten mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 98 und 114 mmHg, die mit 600 mg Eprosartan alleine nicht ausreichend behandelt werden konnten, während 8 Wochen entweder Eprosartan/Hydrochlorothiazid 600 mg/12,5 mg oder 600 mg Eprosartan alleine. Die Kombination zeigte bei Patienten,

die auf die Eprosartan Monotherapie nicht ausreichend reagierten, eine statistisch signifikante und klinisch bedeutende zusätzliche Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Verträglichkeit der Kombination war gleich gut wie die der Monotherapie.

Es liegen nur limitiert Daten von Patienten über 80 Jahren vor.

Die Wirkung der Kombination von Eprosartan und Hydrochlorothiazid auf Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eprosartan:

Nach oraler Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Eprosartan 13%. Die maximale Eprosartan-Plasmakonzentration tritt auf nüchternen Magen nach 1 bis 2 Stunden auf. Die Eliminationshalbwertszeit von Eprosartan beträgt 5 bis 9 Stunden. Nach Langzeiteinnahme von Eprosartan kam es zu einer leichten Akkumulation (14 %). Die Einnahme von Eprosartan zu einer Mahlzeit verzögert die Resorption, setzt aber nicht die Bioverfügbarkeit herab.

In einem Dosierungsbereich zwischen 100 und 800 mg steigt die Plasmakonzentration etwas geringer als dosisproportional, was am ehesten in den physikochemischen Eigenschaften der Substanz begründet ist.

Die Plasmaproteinbindung von Eprosartan beträgt 98 % und wird nicht beeinflusst durch Geschlecht, Alter, Leberfunktionsstörungen oder eine leichte bis mäßig schwere Nierenschädigung. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenschädigung war die Plasmaproteinbindung erniedrigt.

Das Verteilungsvolumen von Eprosartan beträgt 13 l, die Gesamt-Plasmaclearance etwa 130 ml/min. Nach oraler Gabe von [¹⁴C]Eprosartan wurde etwa 90 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Im Urin wurden etwa 7 % ausgeschieden, davon 80 % als Eprosartan. Sowohl die AUC- als auch die C_{max}-Werte von Eprosartan sind bei älteren Patienten (im Durchschnitt etwa um das Zweifache) erhöht, aber eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die AUC-Werte von Eprosartan (nicht jedoch die C_{max}-Werte) sind bei Patienten mit Leberschädigung durchschnittlich um etwa 40 % erhöht, eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion lagen die mittleren AUC- und C_{max}-Werte bei Patienten mit mäßig schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance: 30 – 59 ml/min) um etwa 30 % und bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance: 5 – 29 ml/min) um etwa 50 % höher.

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen.

In vitro zeigte Eprosartan keine Hemmung der humanen Cytochrom- P450-Iso-Enzyme CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E und 3A.

Hydrochlorothiazid:

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid relativ rasch resorbiert. Bei Verabreichung auf nüchternen Magen beträgt die Eliminationshalbwertszeit 5 – 15 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, es wird sofort über die Nieren ausgeschieden. Mindestens 61% der oralen Dosis werden unverändert innerhalb von 24

Stunden ausgeschieden. Hydrochlorothiazid überwindet die Plazentaschranke, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg:

Die gleichzeitige Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Eprosartan hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik der beiden einzelnen Wirkstoffe. Die Bioverfügbarkeit von Eprosartan und Hydrochlorothiazid wird durch Nahrung nicht beeinflusst, jedoch ist die Resorption verzögert. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden für Eprosartan nach 4 Stunden, für Hydrochlorothiazid nach 3 Stunden erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die potentielle Toxizität der Wirkstoffkombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid wurde nach oraler Gabe an Mäusen und an Hunden in Studien über drei Monate untersucht. Es wurden keine toxikologischen Befunde erhoben, die eine besondere Gefahr für die therapeutische Anwendung am Menschen erkennen ließen.

Das Zielorgan der toxikologischen Untersuchungen war die Niere. Die Kombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid verursachte Veränderungen der Nierenfunktion (Erhöhung des Serum-Harnstoffs und des Serum-Kreatinin). Weiters kam es durch hohe Dosen bei Mäusen und Hunden zur einer Nierentubulus-De- und -Regeneration, wahrscheinlich bedingt durch eine veränderte renale Haemodynamik (verminderte Nierendurchblutung in Folge von Hypotonie, was zu tubulärer Hypoxie mit Degeneration der Tubuluszellen führte).

Darüber hinaus induziert die Kombination juxtaglomeruläre Zellhyperplasie, Abnahme der roten Blutzell-Parameter und Abnahme des Herz-Volumens. Diese Effekte werden im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung hoher Eprosartan-Dosen gesehen und treten auch in der Gruppe der ACE-Hemmer auf. Die Bedeutung dieser Befunde für die therapeutische Anwendung der Kombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid am Menschen ist unbekannt.

Ergebnisse aus in vitro und in vivo Studien mit den einzelnen Substanzen Eprosartan und Hydrochlorothiazid als auch deren Kombination ergaben keine Hinweise auf ein relevantes genotoxisches Potential.

Kanzerogenitätsstudien wurden mit der Kombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid nicht durchgeführt. Bei Ratten und Mäusen, denen 2 Jahre lang täglich 600 bzw. 2000 mg/kg KG Eprosartan verabreicht wurden, wurden keine Anzeichen für eine Karzinogenität gefunden.

In einer Dosierung von 10 mg/kg pro Tag zeigte Eprosartan bei trächtigen Kaninchen nur im Spätstadium der Gravidität maternale und foetale Mortalität. Hydrochlorothiazid hat die maternale und die embryo-foetale Toxizität von Eprosartan nicht erhöht. Bei einer täglichen Dosierung der Wirkstoffkombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid bis zu 3/1 mg/kg pro Tag zeigten sich weder maternale noch foetale entwicklungsbezogene toxische Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmtablettenkern:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Crospovidon, Magnesiumstearat und gereinigtes Wasser.

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol, Talkum, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172) und Eisenoxid schwarz (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer PVC/PCTFE/Al-Blisterverpackungen oder
Weißer PVC/PVDC/Al-Blisterverpackungen zu 28, 56, 98, 280 (10 x 28 BP) und
unverkäufliche Ärztemuster zu 14 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Verpackungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25513

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. September 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packungen zu 28 Stück