

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CoTeveten 600 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje eprosartanijev mesilat v količini, ki ustreza 600 mg eprosartana, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete karamelne barve in kapsulaste oblike.

Tableta ima na eni strani napis 5147.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija. Zdravilo CoTeveten je indicirano pri bolnikih, pri katerih krvni tlak samo z eprosartanom ni ustrezno urejen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila CoTeveten enkrat na dan. Zdravilo je treba vzeti zjutraj. Prehod z monoterapije z eprosartanom na fiksno kombinacijo pride v poštev po 8 tednih stabilizacije krvnega tlaka. Zdravilo CoTeveten lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

Starejši

Pri tej populaciji je na voljo le malo informacij, vendar pa odmerka pri starejših ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih nista ugotovljeni, zato otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ni priporočljivo zdraviti z zdravilom CoTeveten.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravila CoTeveten ni priporočljivo uporabljati, ker so trenutno izkušnje z eprosartanijevim mesilatom v tej skupini bolnikov omejene. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo CoTeveten kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je zdravilo CoTeveten kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za eprosartan, snovi, pridobljene iz sulfonamidov (npr. hidroklorotiazid) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

Huda okvara jeter.

Holestaza in obstruktivne biliarne motnje.

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Hemodinamično pomembne bilateralne ledvično-žilne bolezni ali huda stenoza edine delujoče ledvice.

Na terapijo odporna hipokaliemija ali hiperkalcemija.

Refraktarna hiponatriemija.

Simptomatska hiperurikemija/protin.

Sočasna uporaba zdravila CoTeveten in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z anamnezo alergije vključno s preobčutljivostjo na derivate sulfonamida.

Bolniki s tveganjem za okvaro ledvic

Pri nekaterih bolnikih, katerih delovanje ledvic je pretežno odvisno od dejavnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (NYHA- klasifikacija: razred 4), z obojestransko stenozo ledvične arterije ali enostransko stenozo ledvične arterije v primeru ene same delujoče ledvice), obstaja tveganje za razvoj oligurije in/ali progresivne azotemije in redko za akutno ledvično odpoved med zdravljenjem z inhibitorjem angiotenzin konvertaze (ACE). Ti dogodki so bolj verjetni pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Z blokatorji angiotenzin II receptorjev kot je eprosartan, ni dovolj terapevtskih izkušenj, da bi ugotovili, če obstaja podobno tveganje za razvoj prilagojenega delovanja ledvic pri teh bolnikih. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic, ker pri teh bolnikih obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Okvara ledvic in presaditev ledvic

Pred začetkom zdravljenja z eprosartanom + hidroklorotiazidom pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno preveriti ledvično funkcijo, serumski kalij in sečno kislino in nato redno v času zdravljenja. Če se ledvična funkcija poslabša med zdravljenjem, je potrebno ponovno pretehtati zdravljenje (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavi azotemija, povezana s hidroklorotiazidom.

Pri bolnikih po presaditvi ledvic ni izkušenj z zdravilom CoTeveten.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno insuficienco jeter je treba eprosartan uporabljati previdno zaradi omejenih izkušenj v tej populaciji bolnikov. Hidroklorotiazid je treba pri bolnikih z blago do zmerno insuficienco jeter uporabljati previdno, ker lahko povzroči intrahepatičnoolestazo. Spremembe v ravnesju tekočine in elektrolitov lahko sprožijo jetrno komo.

Presnovne in endokrine motnje

Hidroklorotiazid lahko poslabša toleranco za glukozo, zato utegne biti potrebna prilagoditev odmerjanja antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Latentni diabetes mellitus lahko postane med zdravljenjem z zdravilom CoTeveten manifesten.

Pri odmerkih 12,5 mg hidroklorotiazida v zdravilu CoTeveten so opazili le blage presnovne in endokrine neželene učinke (zvišanje koncentracije holesterola ali trigliceridov v serumu).

Neravnovesje elektrolitov

Hidroklorotiazid lahko povzroči neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo, hiperkalciemijo, hipomagneziemijo in hipokloremično alkalozo).

Potrebne so občasne kontrole elektrolitov v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike. Pri sočasnem jemanju eprosartana in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih dopolnil ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Akutna miopija in sekundarni ozkokotni glavkom

Hidroklorotiazid, sulfonamid, lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki vodi v akutno prehodno miopijo in akutni ozkokotni glavkom. Simptomi vključujejo akutni pojav zmanjšane ostrine vida ali očesno bolečino in se tipično pojavi nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni ozkokotni glavkom lahko voito trajne izgube vida. Primarno zdravljenje je prenehanje jemanje hidroklorotiazida tako hitro, kot je mogoče. Če intraokularni pritisk ostane nekontroliran, je potrebno premisliti o ustreznem zdravljenju z zdravili ali o kirurškem posegu. Faktorji tveganja za razvoj akutnega ozkokotnega glavkoma lahko vključujejo alergijo na sulfonamide ali penicilin v preteklosti.

Hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi posebno pri bolnikih s pomanjkanjem natrija ali volumna, nastalim npr. zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, omejevanja soli v prehrani, driske ali bruhanja. Pomanjkanje natrija in/ali volumna je treba odpraviti pred zdravljenjem z zdravilom CoTeveten.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Bolnike s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo je treba zdraviti previdno, tako kot velja za druge vazodilatatorje.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ne odzovejo ustrezno. Zato teh bolnikov ni priporočljivo zdraviti z zdravilom CoTeveten.

Koronarna srčna bolezen

Pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo je le malo izkušenj.

Nosečnost

Antagonistov angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo terapijo, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Opisano je, da tiazidni diuretiki poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Hidroklorotiazid lahko povzroči pozitiven izvid na dopinskih testih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, povezane z eprosartanom in hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Litij:

Med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze in, redko, z blokatorji receptorjev angiotenzina II so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Poleg tega tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija in toksični učinki litija se lahko povečajo. Zato zdravila CoTeveten in litija ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Baklofen:

Antihipertenzivni učinek lahko postane izrazitejši.

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Sočasna uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko, tako kot pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, vodi do povečanega tveganja za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic in povišanjem serumskega kalija, zlasti pri bolnikih s prej obstoječo slabo ledvično funkcijo. Zato je treba takšno kombinacijo uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasne terapije in občasno med zdravljenjem je treba kontrolirati delovanje ledvic. Sočasna uporaba losartana z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID) indometacinom je vodila v zmanjšanje učinkovitosti blokatorjev receptorjev angiotenzina II, razredni učinek ni izključen.

Sočasna uporaba, na katero je treba paziti

Amifostin:

Antihipertenzivni učinek lahko postane izrazitejši.

Drugi antihipertenzivi:

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča učinek zdravila CoTeveten na znižanje krvnega tlaka.

Alkohol, barbiturati, narkotiki, antidepresivi:

Ortostatska hipotenzija lahko postane izrazitejša.

Možne interakcije, povezane z eprosartanom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Glede na izkušnje z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina, zaviralci ACE), povzroči zvišanje kalija v serumu. Če je treba v kombinaciji z zdravilom CoTeveten predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija, je priporočljivo nadzirati koncentracijo kalija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Možne interakcije, povezane s hidroklorotiazidom:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:

Hidroklorotiazid izplavlja kalij; ta učinek lahko stopnjuje sočasna uporaba drugih zdravil, ki jih spremljata izgubljanje kalija in hipokaliemija (npr. drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, kortikosteroidov, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, natrijevega penicilina G ali derivatov salicilne kisline). Takšna sočasna uporaba zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Kalcijeve soli in vitamin D:

Tiazidni diuretiki lahko zaradi zmanjšanega izločanja kalcija zvišajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija ali zdravila, ki vplivajo na nivo kalcija (npr. zdravljenje z vitaminom D), morate kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

Holestiramin in holestipolski izmenjevalci:

V prisotnosti anionskih izmenjevalcev kot sta holestiramin ali holestipol, se absorpcija hidroklorotiazida poslabša.

Interakcijo se lahko minimizira s postopnim vnosom hidroklorotiazida in izmenjevalcev tako, da se vzame hidroklorotiazid vsaj 4 ure pred ali 4 - 6 ur po izmenjevalcih.

Digitalisni glikozidi:

Hipokaliemija ali hipomagneziemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za digitalisne motnje srčnega ritma.

Zdravila, na katera vplivajo motnje kalija v serumu:

Občasne kontrole kalija v serumu in EKG so priporočljive med uporabo zdravila CoTeveten z zdravili, na katera vplivajo motnje kalija v serumu (npr. digitalisni glikozidi in antiaritmiki) in naslednjimi zdravili (vključno z nekaterimi antiaritmiki), ki lahko izzovejo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo), kajti hipokaliemija povečuje nagnjenost k *torsades de pointes* (ventrikularni tahikardiji):

- Antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- Antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- Druga zdravila (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i. v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i. v.).

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid lahko stopnjuje učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden):

Povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo gastrointestinalno motiliteto in hitrost praznjenja želodca.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin):

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Metformin:

Metformin je treba uporabljati previdno: obstaja namreč tveganje za laktacidozo, sproženo z možno funkcijsko odpovedjo ledvic zaradi hidroklorotiazida.

Zaviralci beta in diazoksid:

Tiazidi lahko stopnjujejo hiperglikemični učinek zaviralcev beta in diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin):

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol):

Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka urikozuričnih zdravil, ker lahko hidroklorotiazid zviša koncentracijo sečne kisline v serumu. Potrebno utegne biti zvišanje odmerkov probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča incidenco preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Amantadin:

Tiazidi lahko povečajo tveganje za neželene učinke amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat):

Tiazidi lahko zmanjšajo ledvično izločanje citotoksičnih zdravil in stopnjujejo njihove mielosupresivne učinke.

Tetraciklini:

Sočasna uporaba tetraciklinov in tiazidov poveča tveganje za zvišanje sečnine, izzvano s tetraciklini. Ta interakcija verjetno ne velja za doksiciklin.

Zdravila, ki znižujejo nivo natrija v serumu

Hiponatriemični učinek hidroklorotiazida je lahko povečan zaradi sočasne uporabe zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Blokatorji receptorjev angiotenzina II (AIIRA):

Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju uporabe antagonistov angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar bi lahko bila tveganja podobna. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo terapijo, če je primerno.

Znano je, da ima izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem ali tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo osifikacijo lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Otroke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušenj z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo je malo, zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj. Hidroklorotiazid prehaja skozi placentno pregrado. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenija. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali predeklampsije, ker ga spremlja tveganje zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se pri nosečnicah ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije, razen v redkih primerih, ko se ne da uporabiti drugega zdravila.

Dojenje:

Blokatorji receptorjev angiotenzina II:

Ker informacij o uporabi zdravila CoTeveten med obdobjem dojenja ni, njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno diurezo, lahko zavirajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila CoTeveten med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo CoTeveten uporablja v času dojenja, je potrebno uporabljati čim nižje odmerke.

Plodnost:

Ni kliničnih podatkov o plodnosti.

Neklinični podatki o eprosartanu niso pokazali učinkov na moško in žensko plodnost. Predkliničnih podatkov o možnih učinkih hidroklorotiazida na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene, a na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi zdravilo CoTeveten to sposobnost poslabšalo. Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem hipertenzije občasno pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki, zdravljeni z eprosartanom + hidroklorotiazidom, so glavobol in nespecifične prebavne težave, ki so se pojavljali pri približno 11 % in 8 % bolnikov (proti 14 % in 8 % pri placebo).

b) Povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavljali v s placebom kontroliranih raziskavah ali so o njih poročali v literaturi, so povzeti v spodnji tabeli. Pod vsako kategorijo pogostnosti so neželeni učinki naštetni na osnovi podatkov za eprosartan, kombinacijo eprosartan + hidroklorotiazid, kot tudi za sam hidroklorotiazid (glejte opombe pod tabelo).

NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL, O KATERIH SO POROČALI V S PLACEBOM KONTROLIRANIH RAZISKAVAH IN V ZNANSTVENI LITERATURI

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000	Zelo redki <1/10.000	Neznana pogostnost (ne da se je izračunati iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfnega sistema			levkopenija		Hemolitična anemija*	Agranulocitoza Aplastična anemija Trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost			Anafilaktične reakcije
Presnovne in		Hiperglikemija	Hipokaliemija Hiponatriemija			Hiperkalciemija Hipomagnezemija

prehranske bolezni			Hipokloremija Hiperurikemija Putika Hiperholesterole mija			Hipertrigliceridemija Anoreksija
Psihiatrične bolezni			Depresija Anksioznost Nespečnost Nervoznost Motnje libida			Nemirnost
Bolezni živčnega sistema	Glavobol **	Omotičnost Parestezija				
Očesne bolezni						Akutna miopija in ozkokotni glavkom*
Bolezni ušes in labirinta			Vrtoglavica**			
Žilne bolezni		Hipotenzija npr. ortostatska				Vaskulitis
Bolezni dihal		Rinitis		Pljučni edem* Pulmonitis*		
Bolezni prebavnega trakta		Nespecifične prebavne motnje (npr.slabost, diareja, bruhanje)	Zaprte**	Pankreatitis*		
Bolezni jeter in žolčnika						Zlatenica (intrahepatična holestatična zlatenica)
Bolezni kože in podkožnega tkiva		Alergične kožne reakcije (npr.izpuščaji, srbenje)	Angioedem			Toksična epidermalna nekroliza Fotosenzibilnost Kožni lupus eritematozus
Mišično- skeletalne bolezni in bolezni vezivnega tkiva			Mišični krči**			Sistemski lupus eritematozus artralgija
Bolezni ledvic in urinarnega trakta						Intersticijski nefritis Ledvična odpoved/okvara ledvične funkcije pri bolnikih s tveganjem (npr.stenoza ledvične arterije)
Bolezni reproduktiv nega sistema in dojk			Motnje spolnosti			

Splošne bolezni in reakcije na mestu apliciranja		Astenija	Pireksija			
---	--	----------	-----------	--	--	--

*Pogostnost izračunana na osnovi podatkov iz znanstvene literature o hidroklorotiazidu

**Se ni pojavil v večji pogostnosti kot pri placebo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnemnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo omejeni podatki. Obstajajo individualna poročila iz postmarketinških izkušenj, kjer so zaužili odmerke do 12.000 mg eprosartana. Čeprav večina bolnikov ni poročala o neželenih učinkih, je bilo zabeleženo, da je pri enem bolniku prišlo do cirkulacijskega kolapsa po zaužitju 12.000 mg eprosartana. Bolnik si je popolnoma opomogel. Za eprosartan + hidroklorotiazid je bil največji zaužiti odmerek 3600 mg eprosartana/75 mg hidroklorotiazida. Bil je primer poskusa samomora.

Najverjetnejši znak prevelikega odmerjanja bi bila hipotenzija. Drugi simptomi bi lahko bili posledica dehidracije in pomanjkanja elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in bi se najverjetneje pokazali kot navzeja in somnolentnost. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Eprosartan se ne odstrani s hemodializo. V kolikšni meri se s hemodializo odstrani hidroklorotiazid, ni ugotovljeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: eprosartan in diuretiki. Oznaka ATC: C09DA02.

Eprosartan

Eprosartan je nepeptiden peroralno aktiven blokator receptorjev angiotenzina II brez bifenilske ali tetrazolske strukture, ki se selektivno veže na receptorje AT₁.

Angiotenzin II ima pomembno vlogo v patofiziologiji visokega krvnega tlaka. Je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in močan vazokonstriktor.

Eprosartan pri človeku nasprotuje učinku angiotenzina II na krvni tlak, pretok krvi skozi ledvice in izločanje aldosterona. Obvladovanje krvnega tlaka se ohrani v obdobju 24 ur, brez posturalne hipotenzije ali refleksne tahikardije po prvem odmerku. Prekinitev zdravljenja z eprosartanom ne povzroči hitrega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

Eprosartan ne okrne avtoregulacijskih mehanizmov ledvic. Ugotovljeno je, da pri zdravih odraslih moških poveča srednji efektivni pretok plazme skozi ledvice.

Eprosartan ne stopnjuje z bradikininom povezanih (z ACE posredovanih) učinkov, npr. kašlja.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je uveljavljen tiazidni diuretik. Tiazidi vplivajo na ledvične tubulne mehanizme reabsorpcije elektrolitov ter povečajo izločanje tekočine, natrija in klorida. Diuretično delovanje hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in poveča izločanje aldosterona; posledica je večje izgubljanje kalija in bikarbonata v urinu in znižanje kalija v serumu. Antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida je verjetno posledica kombiniranega diuretičnega in neposrednega žilnega delovanja (zmanjšanje žilne upornosti).

Zdravilo CoTeveten

V 8-tedenskem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju, ki je zajelo 473 bolnikov z esencialno hipertenzijo, so bolniki kombinacijo 600 mg eprosartana in 12,5 mg hidroklorotiazida dobro prenašali in izkazala se je za terapevtsko učinkovito. Zdravilo CoTeveten je v klinično pomembni meri znižalo sistolični in diastolični krvni tlak. Njegovo delovanje je bilo statistično značilno boljše od delovanja obeh posamičnih sestavin in od placeba, čeprav je bil odziv na placebo velik ($p = 0,08$ za primerjavo samega eprosartana in placeba). Prenašanje eprosartana/hidroklorotiazida 600 mg/12,5 mg, eprosartana in placeba je bilo enako.

V drugem kliničnem preskušanju so bolniki z diastoličnim krvnim tlakom med 98 in 114 mmHg, ki po 3-tedenskem zdravljenju samo s 600 mg eprosartana niso bili ustrezno urejeni, 8 tednov dobivali kombinacijo eprosartan/hidroklorotiazid 600 mg/12 mg ali 600 mg samega eprosartana. Pri bolnikih, ki se niso dovolj odzvali na monoterapijo z eprosartanom, je kombinacija povzročila statistično značilno in klinično pomembno dodatno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Bolniki so kombinacijo in monoterapijo prenašali enako dobro.

Za bolnike, starejše od 80 let, je na voljo le malo podatkov.

Učinek kombinacije eprosartana in hidroklorotiazida na obolevnost in umrljivost ni raziskan. Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje za srčno-žilno umrljivost in obolevnost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Eprosartan

Absolutna biološka uporabnost peroralno uporabljenega eprosartana je približno 13 %. Po uporabi na tešče doseže koncentracija eprosartana v plazmi vrh v 1 do 2 urah po odmerjanju. Terminalni eliminacijski razpolovni čas eprosartana je praviloma od 5 do 9 ur. Med kronično uporabo eprosartana so ugotovili rahlo kopičenje (14 %). Zaužitje eprosartana s hrano upočasni njegovo absorpcijo, ne zmanjša pa njegove biološke uporabnosti.

V odmernem območju od 100 do 800 mg je izpostavljenost eprosartanu nekoliko manj kot sorazmerna odmerku, najverjetneje zaradi fizikalno-kemičnih lastnosti zdravila.

Vezava eprosartana na beljakovine v plazmi je 98 %; spol, starost, moteno delovanje jeter in blaga do zmerna okvara ledvic nanjo ne vplivajo. Vezava na beljakovine v plazmi se zmanjša pri majhnem številu bolnikov s hudo okvaro ledvic.

Volumen porazdelitve eprosartana je približno 13 l. Celotni plazemski očistek je približno 130 ml/min. Po peroralni uporabi [¹⁴C]-eprosartana se je približno 90 % radioaktivnosti izločilo v blatu. Približno 7 % se je izločilo v urinu, 80 % tega je bil eprosartan. Pri starejših sta višji AUC in C_{max} eprosartana (v povprečju dvakrat), vendar odmerka ni treba prilagoditi. Vrednosti AUC eprosartana (ne pa tudi C_{max}) so pri bolnikih z okvaro jeter v povprečju za 40 % večje, vendar odmerka zaradi tega ni treba prilagoditi.

V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic so povprečne vrednosti AUC in C_{max} pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) večje za približno 30 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 5 do 29 ml/min) pa za približno 50 %.

Farmakokinetika se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

In vitro je ugotovljeno, da eprosartan ne zavre izoencimov CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E in 3A človeškega citokroma P450.

Hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi je absorpcija hidroklorotiazida razmeroma hitra. Če je uporabljen na tešče, je povprečni eliminacijski razpolovni čas od 5 do 15 ur. Hidroklorotiazid se ne presnavlja in se hitro izloči skozi ledvice. Vsaj 61 % peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči v 24 urah.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placentno pregrado – ne pa skozi krvno-možgansko pregrado – in se izloča v materinem mleku.

Zdravilo CoTeveten

Sočasna uporaba eprosartana in hidroklorotiazida nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko nobene od obeh učinkovin. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost eprosartana in hidroklorotiazida, upočasni pa absorpcijo. Eprosartan doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 4 urah, hidroklorotiazid pa po 3 urah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Možno toksičnost kombinacije eprosartan/hidroklorotiazid po peroralni uporabi so pri miših in psih raziskali v študijah, ki so trajale do 3 mesece. Ugotovili niso ničesar, kar bi izključevalo uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku.

Toksikološki tarčni organ so bile ledvice. Kombinacija eprosartana/hidroklorotiazida je povzročila funkcijske ledvične spremembe (zvišanje sečnine in kreatinina v serumu). V večjih odmerkih sta se pri miših in psih v ledvicah poleg tega pojavili de- in regeneracija tubulov, verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike (zmanjšanje ledvične perfuzije zaradi hipotenzije in posledična hipoksija tubulov z degeneracijo tubulnih celic).

Poleg tega je kombinacija izzvala hiperplazijo jukstaglomerulnih celic, zmanjšanje parametrov eritrocitov in zmanjšanje mase srca. Kaže, da so ti učinki posledica farmakoloških učinkov velikih

odmerkov eprosartana; pojavljajo se tudi pri zaviralcih ACE. Pomen teh izsledkov za uporabo terapevtskih odmerkov kombinacije eprosartan/hidroklorotiazid pri človeku ni znan.

Izsledki študij *in vitro* in *in vivo* z eprosartanom in hidroklorotiazidom ter njuno kombinacijo ne kažejo pomembnega genotoksičnega potenciala.

Študije kancerogenosti s kombinacijo eprosartan/hidroklorotiazid niso bile izvedene. Pri podganah in miših, ki so 2 leti dobivale do 600 mg (podgane) oz. do 2.000 mg (miši) eprosartana/kg na dan, niso odkrili kancerogenosti. Obsežne izkušnje s hidroklorotiazidom pri človeku doslej niso pokazale povezave med njegovo uporabo in večjim pojavljanjem neoplazem.

Pri brijih kunkah je eprosartan v odmerku 10 mg/kg na dan povzročil umrljivost samic-mater in plodov samo v poznem obdobju brejosti. Hidroklorotiazid ni povečal maternalnih in embrio-fetalnih toksičnih učinkov eprosartana. Kombinacija eprosartan/hidroklorotiazid, uporabljena v peroralnih odmerkih do 3/1 mg/kg/dan (eprosartan/hidroklorotiazid) ni povzročila ne maternalnih ne fetalnih toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
predgelirani koruzni škrob,
krospovidon,
magnezijev stearat,
prečiščena voda.

Filmska obloga:

polivinilalkohol,
smukec,
titanov dioksid (E171),
makrogol 3350,
rumeni železov oksid (E172),
črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli pretisni omoti iz PVC/PCTFE/aluminijeve folije ali,
beli pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminijeve folije
Pretisna pakiranja: 28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet
280 (10 x 28) filmsko obloženih tablet
Vzorec: 14 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Healthcare GmbH, Freundallee 9a, 30173 Hannover, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00427/001-010

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.10.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 15.01.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 2. 2018