

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teveten Plus, filmomhulde tabletten 600/12,5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat eprosartanmesilaatdihydraat, overeenkomend met 600 mg eprosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Elke filmomhulde tablet bevat 43,3 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Geelbruine, capsulevormige tabletten.

De inscriptie is "5147" aan één kant van de tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met essentiële hypertensie, die onvoldoende hebben gereageerd op behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist als monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is 1 maal daags 1 tablet in de ochtend.

Teveten Plus kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt, als een sterker bloeddruk verlagend effect gewenst is (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Teveten Plus kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Behandeling met Teveten Plus bij kinderen en adolescenten wordt afgeraden vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze populatie.

Dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Het gebruik van Teveten Plus bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie wordt niet aanbevolen, omdat er momenteel bij deze patiëntengroep slechts beperkte ervaring met eprosartanmesylaate is. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is Teveten Plus gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor eprosartan, sulfonamide-afgeleiden (zoals hydrochloorthiazide) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Ernstig verminderde leverfunctie;
- Cholestase en galwegobstructies;
- Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min.);
- Hemodynamisch significante bilaterale renovasculaire aandoening of ernstige stenose van een solitair functionerende nier;
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie;
- Refractaire hyponatriëmie;
- Symptomatische hyperurikemie/jicht.
- Het gelijktijdig gebruik van Teveten Plus met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide zijn waarschijnlijker bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergieën waaronder overgevoeligheid voor sulfonamide-afgeleiden.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Patiënten met een risico op een verminderde nierfunctie

Sommige patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk is van de aanhoudende inherente activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstige hartinsufficiëntie [NYHA –classificatie: klasse IV], bilaterale nierarteriestenose of nierarteriestenose van een solitaire nier) lopen tijdens de behandeling met een angiotensine-converting enzyme (ACE)-remmer risico op het ontwikkelen van oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen acuut nierfalen. De kans op het verkrijgen van deze verschijnselen is groter bij patiënten die gelijktijdig met een diureticum worden behandeld. Bij deze patiënten die hier gevoelig voor zijn, is onvoldoende therapeutische ervaring met angiotensine II-receptorantagonisten, zoals eprosartan, om te bepalen of er een vergelijkbaar risico is op het compromitteren van de nierfunctie. De nierfunctie moet bij deze patiënten nauwkeurig gecontroleerd worden, omdat er een verhoogd risico is op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Verminderde nierfunctie en niertransplantatie

Als eprosartan + hydrochloorthiazide bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt gebruikt, dienen de nierfunctie, serumkalium en urinezuur onderzocht te worden voor het begin van de behandeling met eprosartan + hydrochloorthiazide en regelmatig tijdens het verloop van de behandeling. De behandeling met eprosartan + hydrochloorthiazide dient te worden heroverwogen indien tijdens de behandeling een verslechtering van de nierfunctie wordt waargenomen (zie rubriek 4.3). Azotemie geassocieerd met hydrochloorthiazide kan voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Er is geen ervaring met Teveten Plus bij patiënten met een getransplanteerde nier.

Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden indien eprosartan wordt gebruikt bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie, omdat er slechts beperkte ervaring is bij deze patiëntengroep. Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie dient hydrochloorthiazide alleen voorzichtig te worden gebruikt, omdat het intrahepatische cholestasis kan veroorzaken. Veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans kunnen hepatisch coma bespoedigen.

Metabole en endocriene verstoringen

Hydrochloorthiazide kan de glucosetolerantie verstoren en daardoor kan een dosisaanpassing van antidiabetische medicatie nodig zijn (zie rubriek 4.5). Latente diabetes kan manifest worden tijdens behandeling met Teveten Plus.

Thiazide-bevattende preparaten, zoals Teveten Plus, kunnen de serumspiegels van calcium, cholesterol, triglycerides en urinezuur verhogen. Een forse hypercalciëmie kan een signaal zijn van een latente hyperparathyreoïdie. Voordat de parathyreoïde functie wordt getest, dient de toediening van Teveten Plus te worden gestaakt. Behandeling met thiaziden kan bij bepaalde patiënten hyperurikemie en/of jicht in de hand werken.

Bij een dosering van 12,5 mg hydrochloorthiazide in Teveten Plus zijn slechts lichte metabole en endocriene bijwerkingen waargenomen (verhoging van serumcholesterol en triglyceriden).

Electrolyten balans

Hydrochloorthiazide kan vocht en elektrolyten onbalans veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

Zoals bij alle patiënten die diuretica krijgen, moet overwogen worden periodiek de serumelectrolyten te bepalen.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutsubstituten die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. geneesmiddelen die trimethoprim bevatten), kunnen leiden tot een toename in serumkalium en moeten met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens de behandeling met Teveten Plus (zie rubriek 4.5).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair gesloten kamerhoek glaucoom

Hydrochloorthiazide is een sulfonamide. Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoek glaucoom. Symptomen zijn onder andere acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en komen typerend binnen uren tot weken na de start van het gebruik van het geneesmiddel voor. Onbehandeld acuut gesloten kamerhoek glaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling bestaat uit zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Het kan nodig zijn directe medische of chirurgische behandeling te overwegen als de intra-oculaire druk onbeheersbaar blijft. Risicofactoren voor het

ontwikkelen van acuut gesloten kamerhoek glaucoom kunnen onder andere een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

Hypotensie

Bij patiënten met ernstige natrium- of volumedepletie (zoals bijvoorbeeld als gevolg van het toedienen van hoge doses diuretica, restrictie van zout in het dieet, diarree of overgeven) kan symptomatische hypotensie optreden. Natrium- en/of volumedepletie dient gecorrigeerd te worden vóór de start van de behandeling met Teveten Plus.

Aorta- en mitralisklep-stenose en hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

Zoals geldt voor alle vasodilatoren, dienen patiënten met aorta- en mitralisklepstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie met voorzichtigheid te worden behandeld.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren niet voldoende op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom wordt behandeling met Teveten Plus voor deze patiënten niet aanbevolen.

Coronaire hartziekte

Er is beperkte ervaring bij patiënten met een coronaire hartziekte.

Zwangerschap

Behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten dient niet tijdens de zwangerschap te worden gestart. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Teveten Plus te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Van thiazidediuretica is gemeld dat ze systemische lupus erythematosus verergeren of activeren.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiële interacties in relatie met zowel eprosartan als hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik dat niet wordt aanbevolen

Lithium:

Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gerapporteerd tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers en, in zeldzame gevallen, met angiotensine II-receptorantagonisten. Daarnaast wordt de klaring van lithium in de nieren gereduceerd door

thiaziden en dientengevolge kan de kans op lithiumintoxicatie verhoogd worden. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Teveten Plus 600/12,5 mg en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gebruik van de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige controle van de lithiumspiegels aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid dient te worden betracht

Baclofen:

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's kan, net als bij ACE-remmers, leiden tot een verhoogde kans op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van het serumkalium, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet voorzichtig worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen adequaat gehydrateerd te worden en het monitoren van de nierfunctie na de start van de behandeling en periodiek daarna dient in overweging genomen te worden. Gelijktijdig gebruik van losartan met de NSAID indomethacine leidde tot een afname in werkzaamheid van de angiotensine II-receptorantagonisten; een klasse-effect kan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening dient te worden gehouden

Amifostine:

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Andere antihypertensieve middelen:

Het bloeddrukverlagende effect van Teveten Plus 600/12,5 mg kan toegenomen zijn bij gelijktijdig gebruik van andere antihypertensieve middelen.

Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva:

Potentiëring van orthostatische hypotensie kan voorkomen.

Prostaglandine-synthetaseremmers:

Bij sommige patiënten kan toediening van een prostaglandine-synthetaseremmer de diuretische, natriuretische en antihypertensieve effecten van diuretica verminderen.

Potentiële interacties in relatie met eprosartan

Er is aangetoond dat eprosartan de humaan cytochroom P450-enzymen CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E en 3A *in vitro* niet remt.

Gelijktijdig gebruik dat niet wordt aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:

Op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden, zou gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel kunnen verhogen (bijv. heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten, ACE-remmers) kunnen leiden tot een verhoging van de serumkaliumspiegel. Indien een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt in combinatie met Teveten Plus 600/12,5 mg wordt voorgeschreven, wordt controle van de kaliumspiegels in plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Potentiële interacties in relatie met hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik dat niet wordt aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:

Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide kan worden gepotentieerd door gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, die worden geassocieerd met kaliumverlies en hypokaliëmie (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxeermiddelen, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G natrium of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid dient te worden betracht

Calciumzouten en vitamine D:

Thiazidediuretica kunnen serumcalciumspiegels verhogen door verminderde excretie. Indien calciumsupplementen of geneesmiddelen die de serumcalciumspiegels beïnvloeden (bijv. behandeling met vitamine D) moeten worden voorgeschreven, dienen serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en de calciumdosering dienovereenkomstig te worden aangepast.

Cholestyramine en colestipol harsen:

De absorptie van hydrochloorthiazide neemt door een enkelvoudige dosis van harsen van het type anionenwisselaar, zoals colestyramine en colestipol, af met respectievelijk 85% en 43%. De interactie kan echter verminderd worden door hydrochloorthiazide en de harsen geïnduceerd te nemen, in de zin dat hydrochloorthiazide ten minste 4 uur voor of 4-6 uur na toediening van de harsen wordt ingenomen.

Digitalis glycosiden:

Door thiazide geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het optreden van door digitalis geïnduceerde hartaritmieën bevorderen.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door verstoringen in serumkalium:

Periodieke controle van serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Teveten Plus wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door verstoringen in serumkalium (bijv. digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren, waarbij hypokaliëmie een predispositiefactor voor torsade de pointes is:

- Klasse Ia anti-aritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide);
- Klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide);
- Bepaalde antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur (zoals tubocurarine):

Hydrochloorthiazide kan het effect van niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur (zoals tubocurarine) versterken.

Anticholinerge middelen (bijv. atropine, biperiden):

De biologische beschikbaarheid van thiazide-type diuretica neemt toe door afgenomen gastro-intestinale motiliteit en maaglediging.

Antidiabetische geneesmiddelen (orale middelen en insuline):

Behandeling met hydrochloorthiazide kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Het kan nodig zijn de dosering van antidiabetica (orale middelen en insuline) aan te passen (zie rubriek 4.4).

Metformine:

Metformine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen, gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide:

Het hyperglycemische effect van bètablokkers en diazoxide kan worden versterkt door thiazides.

Bloeddrukverhogende amines (bijv. noradrenaline):

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderd zijn.

Geneesmiddelen voor de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol):

Aanpassing van de dosering van uricosurica kan noodzakelijk zijn, doordat hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol doen toenemen.

Amantadine:

Thiazides kunnen het risico op bijwerkingen, veroorzaakt door amantadine, verhogen.

Cytotoxische middelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat):

Thiazides kunnen de excretie van cytotoxische middelen door de nier verminderen en hun myelosuppressieve effecten potentiëren.

Tetracyclines:

Gelijktijdige toediening van tetracyclines en thiazides verhoogt het risico op door tetracycline geïnduceerde toename van urea. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing op doxycycline.

Geneesmiddelen die de serumnatriumspiegel verlagen:

Het natriumverlagend effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica enz. Geadviseerd wordt voorzichtig te zijn bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten:

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie)(zie rubriek 5.3) kan induceren. Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de electrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld geeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Teveten Plus tijdens het geven van borstvoeding, wordt Teveten Plus niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor het gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeg geboren.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. In hoge doseringen kunnen thiaziden een intense diurese veroorzaken en zo de melkproductie verhinderen. Het gebruik van Teveten Plus in de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Teveten Plus wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische data met betrekking tot de vruchtbaarheid.

Niet-klinische data over eprosartan toonden geen enkel effect aan op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Er is geen preklinische informatie beschikbaar over mogelijke effecten van hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter op grond van farmacodynamische eigenschappen is een beïnvloeding daarvan door Teveten Plus niet waarschijnlijk. Bij het rijden en bedienen van machines dient men wel rekening te houden met het feit dat bij de behandeling van hypertensie soms duizeligheid of zwakte kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met eprosartan met of zonder hydrochloorthiazide zijn hoofdpijn en niet-specifieke gastro-intestinale klachten, die respectievelijk bij ongeveer 11% en 8% van de patiënten voorkomen (versus 14% en 8% bij placebo).

Samenvatting van de bijwerkingen

Bijwerkingen die voorkwamen in placebogecontroleerde klinische studies of die gerapporteerd zijn in de wetenschappelijke literatuur, zijn in de tabel hieronder opgenomen. Onder elke frequentie categorie zijn zowel de bijwerkingen van eprosartan, de combinatie eprosartan + hydrochloorthiazide als van hydrochloorthiazide alleen opgenomen (zie de voetnoten onder de tabel).

BIJWERKINGEN GERAPPORTEERD IN PLACEBOGECONTROLEERDE KLINISCHE STUDIES EN UIT DE WETENSCHAPPELIJKE LITERATUUR

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	Zeerv vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1.000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000	Zeerv zelden <1/ 10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)						<u>Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)</u>
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie		Hemo- lytische anemie*	Agranulocytose Aplastische anemie Trombocytopenie
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoe- ligheid			Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Hypergly- kemie	Hypokaliëmie Hypona- triëmie Hypochlore- mie Hyper- uricemie Jicht Hypercholes- terolemie			Hypercalciëmie Hypomagnesiëmie Hypertriglyceridemie Anorexie
Psychische stoornissen			Depressie Angst Slapeloosheid Nervositeit Libido- stoornis			Rusteloosheid
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofd- pijn**	Duizeligheid Paresthesie				
Oogaandoeningen						Choroïdale effusie***, acute myopie en secundair gesloten kamerhoek glaucoom *
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Vertigo**			
Bloedvat- aandoeningen		Hypotensie (bijv. ortho- statische)				Vasculitis

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rhinitis		Pulmonair oedeem* Pneumonitis*	‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmsstelsel aandoeningen		Niet-specifieke gastro-intestinale klachten (bijv. misselijkheid, diarree, braken)	Obstipatie**	Pancreatitis*		
Lever- en gal-aandoeningen						Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. huiduitslag, pruritus, urticaria)	Angio-oedeem			Toxische epidermale necrolyse Overgevoeligheid voor licht Cutaneuze lupus erythematosus (CLE)
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen			Spier spasmen**			Systemische lupus erythematosus (SLE), Spierzwakte; Artralgie.
Nier- en urineweg-aandoeningen						Interstitiële nefritis Nierfalen/ verminderde nierfunctie bij risicopatiënten (bijv. nierarteriestenose)
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Seksuele dysfunctie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Pyrexie			

* Frequentie gebaseerd op data uit de wetenschappelijke literatuur over hydrochloorthiazide.

** Kwam niet in een hogere frequentie voor dan bij placebo.

*** Er zijn meldingen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect na gebruik van thiazide of thiazide achtige diuretica.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Er zijn individuele rapporten uit postmarketing ervaringen waar doseringen tot 12.000 mg eprosartan zijn ingenomen. Hoewel de meeste patiënten geen symptomen rapporteerden, moet worden opgemerkt dat bij één individu circulatoire collaps voorkwam na innemen van 12.000 mg eprosartan. De patiënt herstelde volledig. Voor eprosartan + hydrochloorthiazide was de maximum ingenomen dosering 3.600 mg eprosartan/75 mg hydrochloorthiazide. Het werd gemeld in een geval van suïcidepoging.

Het meest waarschijnlijke gevolg van overdosering is hypotensie. De patiënt moet dan in een liggende positie gebracht worden, waarna zout en vocht toegediend kunnen worden. Andere symptomen kunnen samenhangen met dehydratie en elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) die meestal symptomen veroorzaken zoals misselijkheid en slaperigheid. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Eprosartan kan niet verwijderd worden door hemodialyse. De mate van verwijdering van hydrochloorthiazide door middel van hemodialyse is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: angiotensine-II antagonisten en diuretica, combinaties, ATC code: C09DA02.

Eprosartan

Eprosartan is een potente, niet peptide, oraal actieve non-bifenyl non-tetrazol angiotensine II-receptorantagonist, die selectief aan de AT1-receptor bindt.

Angiotensine II bindt zich aan de AT1-receptor in veel weefsels (bijv. gladde spieren in de vaatwand, bijnieren, nieren en hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, zoals vaatvernauwing, natriumretentie en de afgifte van aldosteron.

Bij gezonde vrijwilligers antagoneert eprosartan het effect van angiotensine II op de bloeddruk, bloeddorstrooming in de nieren en de afgifte van aldosteron. Of eprosartan nu in één enkele dosis of in twee halve doses wordt toegediend, het heeft bij patiënten met hypertensie een vergelijkbare invloed op de bloeddruk. Deze invloed op de bloeddruk blijft gelijkmatig gedurende een periode van 24 uur gehandhaafd. Er treedt geen firstdose hypotensie op of reflex tachycardie. Er zijn geen aanwijzingen dat stoppen met eprosartan niet tot een snelle rebound stijging van de bloeddruk leidt. Teveten is onderzocht bij patiënten met zowel milde tot matig verhoogde bloeddruk (diastolische bloeddruk, zittend gemeten, tussen de 95 en 115 mm Hg) als ernstig verhoogde bloeddruk (diastolische bloeddruk zittend gemeten, tussen de 115 en 125 mm Hg).

Bij patiënten met hypertensie leidde de verlaging van de bloeddruk niet tot een effect op de hartfrequentie. De invloed van eprosartan op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Aangetoond is dat eprosartan bij normale volwassen mannen de gemiddelde effectieve nierplasmastroom vergroot.

Eprosartan leidt niet tot een vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid bij gezonde mannen, bij hypertensiepatiënten of bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie.

Eprosartan heeft een natriuretisch effect bij normale proefpersonen die een zoutarm dieet volgen. Eprosartan heeft geen significante invloed op de uitscheiding van urinezuur.

Eprosartan heeft geen versterkende invloed op de effecten van (ten gevolge van ACE) bradykinine, bijv. hoest.

In een onderzoek dat speciaal gericht was op het vergelijken van het vóórkomen van hoest bij patiënten die met eprosartan dan wel een ACE-remmer werden behandeld, bleek het optreden van

aanhoudende droge hoest bij de met eprosartan behandelde patiënten (1,5%) significant lager te liggen ($p < 0,05$) dan bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld (5,4%).

Uit een ander onderzoek naar het vóórkomen van hoest bij patiënten die eerder hadden gehoest terwijl ze een ACE-remmer slikten, was de incidentie van aanhoudende droge hoest 2,6% in de eprosartangroep, 2,7% in de placebogroep en 25,0% in de met een ACE-remmer gehandelde groep ($p < 0,01$, eprosartan versus ACE-remmer).

Uit drie klinische studies ($n = 791$) is gebleken dat het bloeddrukverlagende effect van eprosartan ten minste even groot was als dat van een ACE-remmer.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade.

VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een bekend thiazide diureticum. Thiazide oefent zijn werking vooral uit in de niertubuli, waar het de terugresorptie van elektrolyten remt. Hierdoor wordt de uitscheiding van vocht, natrium en chloride direct verhoogd. Deze diuretische werking van hydrochloorthiazide zorgt voor een verminderd plasmavolume en een verhoogde plasma-renine-activiteit. Verder worden kalium en bicarbonaat uitscheiding in de urine verhoogd door een verhoogde aldosteron secretie, wat leidt tot lager kalium plasmaspiegels. Het bloeddrukverlagende effect van hydrochloorthiazide blijkt een gecombineerd gevolg te zijn van het diuretische effect en de directe vasculaire werking (vermindering van de vaatweerstand).

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor

hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Teveten Plus

Gecombineerde i.v. toediening van eprosartan en hydrochloorthiazide in natuurlijk hypertensieve ratten toonde een significant bloeddrukverlagend effect aan.

Het is gebleken dat Teveten Plus een additief bloeddrukverlagend effect heeft in patiënten waarvan de bloeddruk onvoldoende reageerde op monotherapie eprosartan.

Gecombineerde toediening van eprosartan en hydrochloorthiazide vermindert het kaliumverlies veroorzaakt door hydrochloorthiazide, waarschijnlijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Het diuretisch effect start na ongeveer 2 uur met een maximaal effect na ongeveer 4 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eprosartan

De absolute biologische beschikbaarheid na één enkele orale dosis eprosartan van 300 mg is circa 13%, vanwege de beperkte orale absorptie. De piekconcentratie van eprosartan wordt na 1-2 uur bereikt. Tussen de 100 en 200 mg is de plasmaconcentratie direct evenredig met de dosis, maar bij de doses van 400 en 800 mg is dit minder het geval. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van eprosartan na orale toediening is 5 tot 9 uur. Eprosartan geeft bij chronisch gebruik geen significante accumulatie te zien. Toediening van eprosartan met voedsel vertraagt de absorptie waarbij kleine veranderingen (< 25%) in C_{max} en AUC te zien zijn, die echter niet van klinisch belang zijn.

De plasma-eiwitbinding van eprosartan is hoog (ca. 98%) en constant in het hele concentratiebereik van de therapeutische doses. De mate van plasma-eiwitbinding wordt niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, leverfunctiestoornissen of een milde tot matig/ernstige nierfunctiestoornis, maar deze bleek bij een klein aantal patiënten met ernstige nieraandoeningen wel af te nemen.

Eprosartan kan worden toegediend in combinatie met lipidenverlagende middelen, zoals lovastatine, simvastatine, pravastatine, fenofibraat, gemfibrizol en niacine.

Na intraveneuze toediening van [14C] eprosartan wordt ongeveer 61% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 37% in de urine. Na orale toediening van [14C] eprosartan wordt ongeveer 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 7% in de urine. Na orale toediening en intraveneuze toediening van [14C] eprosartan aan proefpersonen, werd uitsluitend eprosartan in de urine en de faeces teruggevonden. De in de urine uitgescheiden radioactiviteit bestond voor ongeveer 20% uit een acylglucuronide van eprosartan, terwijl de overige 80% uit onveranderd eprosartan bestond.

Het distributievolume van eprosartan bedraagt ongeveer 13 liter. De totale plasmaklaring is ongeveer 130 ml/min. Gal- en nieruitscheiding dragen bij aan de eliminatie van eprosartan.

Zowel de AUC- als de C_{max} -waarden van eprosartan zijn bij oudere patiënten hoger (gemiddeld ongeveer tweemaal zo hoog), maar op grond hiervan hoeft de dosering niet te worden aangepast. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn de AUC-waarden (maar niet de C_{max} -waarden) van eprosartan (enkelvoudige dosis van 100 mg) gemiddeld ongeveer 40% hoger.

Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie lagen de gemiddelde AUC- en C_{max} -waarden bij patiënten met een matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-59 ml/min) ongeveer 30% hoger, bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 5-29 ml/min) ongeveer 50% hoger en bij dialysepatiënten ongeveer 60% hoger.

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek van eprosartan tussen mannen en vrouwen.

Hydrochloorthiazide

De absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide is ongeveer 70%. Hydrochloorthiazide wordt voor circa 60% aan plasma-eiwitten gebonden, en het schijnbaar verdelingsvolume is ongeveer 0,8l/kg. Hydrochloorthiazide passeert de bloedhersenbarrière niet, maar wel de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en voornamelijk uitgescheiden door de nieren. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden. De eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 8 uur.

Teveten Plus

De farmacokinetiek van eprosartan wordt niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. AUC en C_{\max} van hydrochloorthiazide worden ca. 20% verlaagd door de combinatie met eprosartan, echter dit wordt niet klinisch significant geacht. De biologische beschikbaarheid van eprosartan en hydrochloorthiazide wordt niet beïnvloed door voedsel. De absorptie is echter wel vertraagd, resulterend in een ca. 40% lagere C_{\max} bij een t_{\max} van 4 uur voor eprosartan. Piekplasmaconcentratie voor hydrochloorthiazide is na 3 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De mogelijke toxiciteit van de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide na orale toediening is onderzocht bij muizen en honden in onderzoeken met een duur tot 3 maanden. Er zijn geen duidelijke resultaten om het gebruik van therapeutische doseringen bij de mens uit te sluiten.

De nier was het doelorgaan in de toxicologische studies. De combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide veroorzaakte wijzigingen van de nierfunctie (verhoging van de ureum- en creatinineserumconcentratie). Bij hogere doseringen in muizen en honden werden tevens degeneratieve en regeneratieve veranderingen van de niertubuli waargenomen. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de renale hemodynamische wijzigingen (verlaging van de nierperfusie volgend op de hypotensie die een tubulaire hypoxie samen met degeneratie van de tubulaire cellen teweegbrengt).

Bovendien veroorzaakte de combinatie een hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen, een daling van de bloedparameters met betrekking tot de rode bloedcellen en een gewichtsdaling van het hart. Deze effecten bleken het gevolg van de farmacologische effecten van hoge doses eprosartan en worden meestal ook met de ACE-inhibitoren waargenomen. Het belang van deze waarnemingen voor het gebruik van therapeutische doseringen van de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide bij de mens is niet bekend.

De waarnemingen van in vitro- en in vivo-studies met eprosartan en hydrochloorthiazide als monotherapie of in combinatie hebben geen genotoxische potentie laten zien.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide. Carcinogeniteitsstudies met ratten of muizen hebben geen carcinogene effecten laten zien voor eprosartan. De lange ervaring bij de mens met hydrochloorthiazide heeft geen enkel verband aangetoond tussen het gebruik en een verhoging van de frequentie van neoplasmen.

Bij de drachtige konijnen werd aangetoond dat eprosartan bij een dosis van 10 mg/kg per dag enkel aan het einde van de dracht een sterfte van de moeder en van de foetus veroorzaakt. Hydrochloorthiazide verhoogde de moederlijke en embryofetale toxiciteit van eprosartan niet. De oraal toegediende combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide met doses die 3 mg eprosartan plus 1 mg hydrochloorthiazide per kg en per dag kunnen bereiken heeft noch toxische effecten bij de moeders, noch schadelijke effecten op de foetale ontwikkeling veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose monohydraat, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd maïszetmeel, crospovidon, magnesiumstearaat en gezuiverd water.

Tabletcoating

Polyvinylalcohol, talk, macrogol 3350, titaandioxide (E171), ijzeroxide zwart en geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren zonder speciale voorzorgsmaatregelen en/of bewaartemperatuur in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PVC/PVDC aluminiumfolie of PVC/PCTFE aluminiumfolie blisterverpakking met 14 of 28 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale eisen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teveten Plus is in het register ingeschreven onder RVG 25926.

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 5 september 2002

Datum laatste verlenging van de vergunning: 5 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: maart 2010.

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 20 januari 2022