

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teveten, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg eprosartanu (*Eprosartanum*) w postaci eprosartanu mezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 43,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, o kształcie kapsułki, białe, oznaczone „5046” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Eprosartan jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 600 mg eprosartanu raz na dobę.

U większości pacjentów maksymalne działanie obniżające ciśnienie tętnicze uzyskuje się po 2-3 tygodniach leczenia.

Eprosartan może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zwłaszcza skojarzenie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd lub antagonistami wapnia, takimi jak nifedypina o przedłużonym uwalnianiu wykazało działanie addytywne z eprosartanem.

Eprosartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Doświadczenie u pacjentów z niewydolnością wątroby jest ograniczone (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) dawka dobową nie może być większa niż 600 mg.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu Teveten dzieciom i młodzieży, ponieważ brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na eprosartan lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężka niewydolność wątroby.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Istotne hemodynamicznie obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub znaczne zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Teveten z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania eprosartanu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ istnieje ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ ml/min}$). Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$ lub pacjentów dializowanych.

Pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek

U niektórych pacjentów z czynnością nerek zależną od nasilonej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką niewydolnością serca [klasa IV wg NYHA], obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki), w trakcie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) istnieje ryzyko wystąpienia skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz, rzadko, ostrej niewydolności nerek. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi.

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II, takich jak eprosartan, aby określić czy podobne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek u podatnych pacjentów istnieje w odniesieniu do tej grupy leków. W przypadku stosowania eprosartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. W przypadku pogorszenia czynności nerek podczas terapii, należy ponownie ocenić leczenie eprosartanem.

Na podstawie doświadczenia z innymi substancjami z tej grupy leków oraz inhibitorami ACE wyszczególniono następujące środki ostrożności, jakie należy zastosować:

Hiperkaliemia

Podczas leczenia innymi produktami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron istnieje możliwość wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) serca. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka.

Doświadczenie z innymi produktami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron wskazuje, że równoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego ich stosowania z produktem Teveten.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

(ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Nie zaleca się stosowania produktu Teveten u pacjentów z hiperaldosteronizmem pierwotnym.

Niedociśnienie

U pacjentów ze znaczną hipowolemią i (lub) niedoborem soli (np. podczas stosowania leków moczopędnych w dużych dawkach) może wystąpić objawowe niedociśnienie. Stany te należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia.

Choroba wieńcowa serca

Doświadczenie u pacjentów z chorobą wieńcową serca jest ograniczone.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować ostrożność podczas stosowania eprosartanu u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II w trakcie ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonisty receptora angiotensyny II i jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, eprosartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II są wyraźnie mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami innych ras. Prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy, oraz jak wynika z doświadczeń w stosowaniu innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów

potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych może nasilić działanie hipotensyjne.

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy jego toksyczności. Nie można wykluczyć podobnego skutku w przypadku stosowania eprosartanu, dlatego zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia litu w surowicy w trakcie leczenia skojarzonego.

Wykazano, że eprosartan nie hamuje *in vitro* ludzkich izoenzymów CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E i 3A cytochromu P450.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może prowadzić do pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami czynności nerek. Leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej i okresowo w późniejszym czasie.

Jednoczesne stosowanie losartanu i indometacyny prowadziło do zmniejszenia skuteczności antagonisty receptora angiotensyny II. Nie można wykluczyć takiego działania w odniesieniu do innych substancji z tej grupy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia).

Jeśli narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistę receptora angiotensyny II należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu Teveten podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Zalecane jest alternatywne leczenie o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu eprosartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak na podstawie właściwości farmakodynamicznych eprosartanu można przypuszczać, że jest mało prawdopodobne, aby wywierał wpływ na te czynności. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy uwzględnić fakt, że w trakcie leczenia nadciśnienia mogą niekiedy występować zawroty głowy lub znużenie.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów leczonych eprosartanem to bóle głowy i niespecyficzne dolegliwości żołądkowo-jelitowe występujące odpowiednio u około 11% i 8% pacjentów.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, KTÓRE WYSTĄPIŁY U PACJENTÓW LECZONYCH EPROSARTANEM, BIORĄCYCH UDZIAŁ W BADANIACH KLINICZNYCH (n=2316)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości*
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy*	zawroty głowy*	
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		skórne reakcje alergiczne (np. wysypka, świąd)	obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia żołądka i jelit		niespecyficzne dolegliwości żołądkowo-jelitowe (np. nudności, biegunka, wymioty)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	

*Nie występowały częściej niż po przyjmowaniu placebo.

Oprócz powyższych działań niepożądanych odnotowanych w trakcie badań klinicznych, zgłoszono spontanicznie działania niepożądane podczas stosowania eprosartanu po wprowadzeniu do obrotu. Częstości ich występowania nie można oszacować na podstawie dostępnych danych (częstość nieznana):

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka (np. zwężenie tętnicy nerkowej).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Ból stawów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadki przyjęcia dawek do 12 000 mg. U większości pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane. U jednego pacjenta wystąpiła zapaść krążeniowa po przyjęciu 12 000 mg eprosartanu. Pacjent całkowicie powrócił do zdrowia. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie. W razie wystąpienia objawów hipotensji należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II
kod ATC: C09CA02

Eprosartan jest syntetycznym antagonistą receptora angiotensyny II, czynnym po podaniu doustnym, niebędącym pochodną bifenylu ani tetrazolu.

Angiotensyna II wykazuje silne działanie naczynioskurczowe i jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, odgrywającym zasadniczą rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

U zdrowych ochotników eprosartan przeciwdziała wpływom angiotensyny II na ciśnienie tętnicze, przepływ nerkowy i wydzielanie aldosteronu. Redukcja ciśnienia utrzymuje się przez ponad 24 godziny, bez powodowania hipotonii ortostatycznej po pierwszej dawce lub odruchowego przyspieszenia czynności serca. Przerwanie leczenia eprosartanem nie powoduje szybkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego na zasadzie "efektu z odbicia".

Eprosartan był badany u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe w spoczynku ≥ 95 mm Hg i < 115 mm Hg) i ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe w spoczynku ≥ 115 mm Hg i < 125 mm Hg).

Badania kliniczne wykazały skuteczność dawek do 1200 mg na dobę, przyjmowanych przez 8 tygodni bez wyraźnego związku dawki ze zgłaszanymi działaniami niepożądanymi.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu eprosartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało zmian częstości rytmu serca.

W badaniu klinicznym MOSES (zachorowalność i śmiertelność po udarze mózgu, eprosartan w porównaniu z nitrendypiną w prewencji wtórnej) 1405 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zdarzeniami mózgowo-naczyniowymi w wywiadzie leczono eprosartanem lub nitrendypiną. W otwartym randomizowanym badaniu prospektywnym w grupie leczonych eprosartanem,

78% pacjentów otrzymywało 600 mg eprosartanu raz dziennie, 12% do 800 mg na dobę; w grupie leczonych nitrendypiną 47% otrzymywało 10 mg a 42% 20 mg na dobę (11% do 40 mg). Główny złożony punkt końcowy obejmował śmiertelność całkowitą, zdarzenia mózgowo-naczyniowe (przemijające ataki niedokrwienne (ang. TIA), przedłużony odwracalny niedokrwienno-ubytok neurologiczny (ang. PRIND), udar) i zdarzenia sercowo-naczyniowe (niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, zatorowość płucna, zaburzenia rytmu serca zakończone zgonem) włączając zdarzenia powtarzające się. Docelowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi zostało uzyskane w obu grupach pacjentów i utrzymywało się przez cały okres badania. Główny punkt końcowy wykazał znacząco lepsze wyniki w grupie pacjentów leczonych eprosartanem (zmniejszenie ryzyka o 21%; $p=0,014$). W analizie ograniczonej do pierwszego zdarzenia zmniejszenie ryzyka wyniosło 12% dla mózgowo-naczyniowych (nieznamienne statystycznie) punktów końcowych i 30% dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych ($p=0,031$). Wyniki te zostały osiągnięte głównie poprzez zmniejszenie częstości incydentów TIA/PRIND, niestabilnej dławicy piersiowej i niewydolności serca. Śmiertelność całkowita była liczbowo na korzyść nitrendypiny. W grupie leczonych eprosartanem zmarło 57 pacjentów z 681, a w grupie leczonych nitrendypiną 52 z 671 pacjentów (współczynnik ryzyka 1,07, 95% CI 0,73-1,56, $p=0,725$). Różnice w śmiertelności całkowitej pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

Eprosartan nie zaburza nerkowych mechanizmów autoregulacyjnych. Wykazano, że u zdrowych dorosłych mężczyzn eprosartan zwiększa średni efektywny przepływ nerkowy. Eprosartan nie ma szkodliwego wpływu na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie zmniejsza wskaźnika przesączania kłębuszkowego u zdrowych mężczyzn, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, ani też u chorych z niewydolnością nerek w różnych stadiach zaawansowania. Ma działanie natriuretyczne u ludzi zdrowych pozostających na diecie z ograniczoną ilością soli. Eprosartan można bezpiecznie stosować u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia bez ryzyka retencji sodu oraz pogorszenia czynności nerek.

Eprosartan nie wpływa znacząco na wydalanie kwasu moczowego z moczem.

Eprosartan nie nasila objawów zależnych od bradykininy (powodowanych przez ACE), na przykład kaszlu. W badaniu zaprojektowanym w celu porównania częstości występowania kaszlu u chorych leczonych eprosartanem i leczonymi inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę stwierdzono, że uporczywy, suchy kaszel w grupie otrzymującej eprosartan (1,5%) występował znacznie rzadziej ($p<0,05$) niż w grupie otrzymującej inhibitor konwertazy angiotensyny (5,4%). W kolejnym badaniu, oceniającym częstość występowania kaszlu u pacjentów, którzy uprzednio skarżyli się na kaszel podczas leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny, częstość występowania uporczywego, suchego kaszlu wynosiła 2,6% w grupie eprosartanu, 2,7% w grupie placebo oraz 25% w grupie, której podawano inhibitor konwertazy angiotensyny ($p<0,01$ eprosartan vs inhibitor konwertazy angiotensyny).

W trzech badaniach klinicznych ($n = 791$) wykazano, że działanie eprosartanu obniżające ciśnienie tętnicze krwi było co najmniej tak samo silne jak działanie enalaprylu - inhibitora konwertazy angiotensyny). Jedno badanie u chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym wykazało znamienne statystycznie większe obniżenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej i stojącej w przypadku stosowania eprosartanu w porównaniu z enalaprylem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita biodostępność eprosartanu po podaniu pojedynczej dawki doustnej 300 mg wynosi około 13%, co wynika z jego ograniczonego wchłaniania po podaniu doustnym. Lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin po przyjęciu dawki doustnej na czczo. Stężenie osocze jest proporcjonalne do dawki w przedziale dawek od 100 do 200 mg, ale mniej niż proporcjonalne dla dawek 400 i 800 mg. Okres półtrwania eprosartanu po podaniu doustnym wynosi przeciętnie od 5 do 9 godzin. Eprosartan przyjmowany długotrwale nie kumuluje się w sposób istotny.

Podawanie eprosartanu razem z posiłkiem opóźnia jego wchłanianie i powoduje niewielkie zmiany (<25%) w wartościach C_{max} i AUC, co nie pociąga za sobą istotnych następstw klinicznych.

Stopień wiązania eprosartanu z białkami surowicy jest duży (około 98%) i stały w przedziale stężeń osiąganych po zastosowaniu dawek terapeutycznych. Na stopień wiązania z białkami surowicy nie wpływa płeć, wiek, zaburzenia czynności wątroby ani niewydolność nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego, wykazano natomiast, że jest on zmniejszony u niewielkiej liczby pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Po dożylnym podaniu eprosartanu znakowanego izotopem [^{14}C] około 61% radioaktywności odzyskano w kale, a około 37% w moczu. Po doustnym podaniu eprosartanu znakowanego izotopem [^{14}C] w kale odzyskano około 90% radioaktywności, a w moczu około 7%.

U ludzi po doustnym i dożylnym podaniu eprosartanu znakowanego izotopem [^{14}C], eprosartan był jedynym związkiem, wykrytym w osoczu i w kale. W moczu około 20% wydalonej radioaktywności stanowił acyloglukuronian eprosartanu, a pozostałe 80% stanowił eprosartan w postaci niezmienionej.

Objętość dystrybucji eprosartanu wynosi około 13 litrów. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 130 ml/min. Wydalanie z żółcią oraz przez nerki ma udział w eliminacji leku.

Zarówno wartości AUC jak i C_{max} eprosartanu są większe u osób w podeszłym wieku (średnio około dwukrotnie), ale nie powoduje to konieczności zmian w dawkowaniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu pojedynczej dawki 100 mg eprosartanu, wartości AUC, (ale nie C_{max}) są większe przeciętnie o około 40%.

W porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek, średnie wartości AUC i C_{max} były o około 30% wyższe u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-59 ml/min.) oraz o około 50% wyższe u małej liczby pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny

5-29 ml/min.) i o około 60% u pacjentów dializowanych.

Brak różnic w farmakokinetyce eprosartanu między kobietami i mężczyznami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Toksyczność ostra

Nie było przypadków śmiertelnych u szczurów i myszy, którym podawano dawki do 3000 mg/kg mc jak również u psów, którym podawano dawki do 1000 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

Badania przewlekłej toksyczności eprosartanu nie wykazały jakichkolwiek objawów toksyczności u szczurów (po podawaniu doustnym dawek do 1000 mg/kg mc na dobę przez okres do 6 miesięcy). U psów eprosartan po podawaniu doustnym dawek 30 mg/kg mc na dobę lub większych przez okres 6 miesięcy spowodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), ale wartości te powróciły do normy po roku pomimo ciągłego podawania leku.

Szkodliwy wpływ na rozród i rozwój

U ciężarnych królików wykazano, że eprosartan powodował zgony matek i płodów otrzymujących dawki dobowe 10 mg/kg mc jedynie w późnym okresie ciąży. Po dawce 3 mg/kg mc na dobę obserwowano toksyczność leku u matek, bez wpływu na płody.

Genotoksyczność

W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano działania genotoksycznego eprosartanu.

Rakotwórczość

Nie stwierdzono działania rakotwórczego leku u szczurów ani u myszy, którym podawano odpowiednio dawki do 600 i do 2000 mg/kg mc na dobę przez 2 lata.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelowana, krospowidon, magnezu stearynian, woda oczyszczona.

Otoczka

Opadry White OY-S-9603: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, polisorbat 80.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry PVC/PCTFE/Al lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera: 14, 28 lub 56 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8684

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marca 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 maja 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO