

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teveten 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää eprosartaanimesilaattia vastaten 600 mg eprosartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 43,3 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa painatus 5046 toisella puolella.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eprosartaani on tarkoitettu essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annos on 600 mg eprosartaania kerran päivässä.

Maksimaalisen verenpaineen laskun saavuttamiseen voi useimmilla potilailla kulua 2–3 viikkoa.

Eprosartaania voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Erityisesti tiatsididiureetin (kuten hydroklooritiatsidin) tai kalsiuminestäjän (kuten pitkävaikutteisen nifedipiinin) lisäämisellä on osoitettu saatavan additiivinen vaikutus yhdessä eprosartaanin kanssa.

Eprosartaani voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Hoidon kesto ei ole rajoitettu.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Kokemukset valmisteiden käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ovat vähäisiä (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) sairastavien potilaiden päiväannos ei saa ylittää 600 mg.

### *Pediatriiset potilaat*

Teveten-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Tunnettu yliherkkyys eprosartaanille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Hemodynaamisesti merkittävä molemminpuolinen renovaskulaarinen sairaus tai ainoan munuaisten valtimon vaikea ahtauma
- Teveten-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Maksan vajaatoiminta*

Käytettäessä eprosartaania potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, sillä kyseisestä potilasryhmästä on vain rajallinen määrä kokemusta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30 \text{ ml/min}$ ). Eprosartaania tulee käyttää varoen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 30 \text{ ml/min}$  sekä potilaille, jotka saavat dialyysihoitoa.

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmästä riippuvaiset potilaat*

Joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän jatkuvasta luontaisesta toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus: luokka IV), molemminpuolinen munuaisten valtimoiden ahtauma tai ainoan munuaisten valtimon ahtauma), on ACE:n estäjähoidon aikana riski kehittää oliguria ja/tai progressiivinen atsotemia ja harvoissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta. Näitä tapahtumia ilmenee todennäköisemmin potilailla, joilla on samanaikainen diureettilääkitys. Angiotensiini II -reseptorin salpaajista, kuten eprosartaanista, ei ole riittävästi kokemusta, jotta voitaisiin päätellä, onko yllä kuvatuilla herkillä potilailla samanlainen riski munuaistoiminnan heikkenemiseen. Kun eprosartaania käytetään munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, munuaistoiminta on tutkittava ennen eprosartaanin aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Jos munuaistoiminnan havaitaan heikenevän, eprosartaanin hoidon tarve on uudelleen arvioitava.

Seuraavia varotoimenpiteitä sovelletaan muista tähän luokkaan kuuluvista lääkkeistä ja ACE:n estäjistä saatujen kokemusten perusteella:

#### *Hyperkalemia*

Käytettäessä muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, hyperkalemiaa voi ilmetä erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja/tai sydämen vajaatoiminta. Seerumin kaliumarvojen seuranta suositellaan näille potilaille.

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttökokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien ruokasuolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuuksia mahdollisesti nostavien lääkeaineiden (esim. hepariini, trimetopriimiä sisältävät lääkevalmisteet) samanaikainen käyttö voi johtaa seerumin kaliumin kohoamiseen. Tästä syystä näitä valmisteita on käytettävä varoen Tevetenin kanssa.

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan

lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisesta ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei suositella eprosartaania.

#### *Hypotensio*

Oireista hypotensiota voi esiintyä potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuriannoksista diureettihoitoa saavat). Nämä häiriöt on hoidettava ennen Teveten-hoidon aloittamista.

#### *Sepelvaltimotauti*

Käytöstä sepelvaltimotautipotilaille on vain vähän kokemusta.

#### *Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia*

Muiden vasodilataattorien tavoin eprosartaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

#### *Munuaisensiirto*

Käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

#### *Raskaus*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### *Muut varoitukset ja varotoimenpiteet*

Kuten ACE:n estäjien käytön yhteydessä on havaittu, myös eprosartaani ja muut angiotensiini II -reseptorin salpaajat ovat vähemmän tehokkaita laskemaan verenpainetta mustaihoisilta muihin etnisiin ryhmiin verrattuna. Tämän epäillään johtuvan mustaihoisilla yleisemmistä matalista reniinipitoisuuksista.

Tätä valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lumekontrolloiduissa kokeissa on havaittu merkittävästi kohonneita kaliumarvoja. Perustuen muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatuun kokemukseen, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumpitoisten suolankorvikkeiden tai muiden seerumin kaliumarvoja mahdollisesti suurentavien lääkkeiden (esim. hepariini, trimetopriimia sisältävät lääkevalmisteet) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muut verenpainelääkkeet saattavat voimistaa antihypertensiivistä vaikutusta.

Toksisuutta ja korjaantuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista on ilmoitettu käytettäessä samanaikaisesti litiumvalmisteita ja ACE:n estäjiä. Samankaltaisen yhteisvaikutuksen olemassaoloa ei voida poissulkea eprosartaanin käytön yhteydessä ja siksi suositellaan huolellista seerumin litiumpitoisuuden seuranta näiden lääkkeiden yhteiskäytössä.

Eprosartaanin ei ole todettu *in vitro* estävän sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E ja 3A ihmisellä.

Kuten ACE:n estäjien, myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa voi lisätä riskiä munuaistoiminnan heikentymiseen, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, etenkin niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on ennestään heikentynyt. Yhdistelmää pitää käyttää varoen, etenkin vanhuksilla. Potilaiden nesteytyksestä pitää huolehtia ja munuaistoiminnan seuraamista pitää harkita yhdistelmähoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti sen aikana.

Yhtäaikainen losartaanin ja tulehduskipulääke indometasiinin käyttö johti angiotensiini II -reseptorin salpaajan alentuneeseen tehoon. Luokkavaikutusta ei ole voitu poissulkea.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Imetys*

Koska ei ole olemassa tietoa Teveten-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Teveten-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Eprosartaanin vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta farmakodynaamisen vaikutustavan perusteella on epätodennäköistä, että eprosartaani vaikuttaisi näihin. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin ottaa huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa ajoittain esiintyä verenpainetaudin lääkehoidon yhteydessä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset eprosartaania käyttävillä potilailla ovat päänsärky ja vatsavaivat, näitä esiintyy noin 11 %:lla ja 8 %:lla potilaista.

### KLINIISISSÄ TUTKIMUKSISSA ESIIN TULLEET HAITTAVAIKUTUKSET EPROSARTAANIA KÄYTTÄNEILLÄ POTILAILLA (N = 2316)

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1000, < 1/100
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys*
Hermosto	Päänsärky*	Heitehuimaus*	
Verisuonisto			Matala verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti	
Iho ja ihonalainen kudος		Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma, kutina)	Angioedeema*
Ruoansulatuselimistö		Ruoansulatuskanavan vaivat (esim. pahoinvointi, ripuli, oksentelu)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia	

\* Esiintymistiheys ei ollut suurempi kuin lumelääkettä käytettäessä

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi eprosartaanin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavista vaikutuksista. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin (tuntematon).

#### *Munuaiset ja virtsatiet*

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta, riskipotilailla (esim. munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla).

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Artralgia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisille on vähän tietoa. Yksittäisraportteja on saatu kauppaantulon jälkeen missä annoksia 12000 mg:aan asti on otettu. Useimmat potilaat eivät ilmoittaneet mitään sivuvaikutuksia. Yhdessä tapauksessa ilmeni verenkierron romahdus 12000 mg eprosartaanin ottamisen jälkeen. Henkilö

toipui täysin. Todennäköisin yliannostuksen aiheuttama vaikutus on verenpaineen lasku. Jos oireinen hypotensio kehittyy, on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Eprosartaani, ATC-koodi: C09CA02

Eprosartaani on synteettinen, nieltynä aktiivinen, bifenyyleihin ja tetratsoleihin kuulumaton angiotensiini II -reseptorin salpaaja.

Angiotensiini II on voimakas vasokonstriktori ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän ensisijainen vaikuttava hormoni, jonka toiminta liittyy verenpainetaudin patofysiologiaan.

Terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa tutkimuksissa eprosartaanin on osoitettu salpaavan angiotensiini II:n vaikutukset verenpaineeseen, munuaisten verenkiertoon ja aldosteronin eritykseen. Verenpainetta säätelevä vaikutus säilyy yli 24 tunnin ajan ilman ensimmäiseen annokseen liittyvää posturaalista hypotensiota tai refleksitakykardiaa. Eprosartaanihoidon lopettaminen ei johda nopeaan verenpaineen nousuun (ns. rebound-ilmioon).

Eprosartaania tutkittiin lievässä ja keskivaikeassa verenpainetaudissa (diastolinen verenpaine  $\geq 95$  mmHg ja  $< 115$  mmHg istuen) ja vaikeassa verenpainetaudissa (diastolinen verenpaine  $\geq 115$  mmHg ja  $\leq 125$  mmHg istuen).

Enintään 1200 mg vuorokausiannokset kahdeksan viikon ajan ovat osoittautuneet kliinisissä tutkimuksissa tehokkaiksi ilman ilmeistä annosriippuvuutta raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyydessä.

Verenpaineen lasku ei muuttanut verenpainetautipotilaiden sydämen syketiheyttä.

MOSES-tutkimuksessa (Morbidity and mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) hoidettiin 1405:tä sellaista verenpainepotilasta, joilla oli ollut aivoverisuonitapahtumia, joko eprosartaanilla tai nitrendipiinillä. Tutkimus oli koeasetelmaltaan prospektiivinen, avoin, satunnaistettu ja havainnoitsijalta sokkoutettu. Tutkimuksen eprosartaaniryhmässä 78 %:lla potilaista annostus oli 600 mg kerran päivässä; 12 %:lla enintään 800 mg päivässä; nitrendipiiniryhmässä 47 %:lla potilaista 10 mg ja 42 %:lla 20 mg päivässä (11 % enintään 40 mg). Ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan sisältyi kuolleisuus (mistä tahansa syystä), aivoverisuonitapahtumat (TIA, PRIND, aivohalvaus) sekä sydän- ja verisuonitapahtumat (epästabiili angina, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia ja fataalit sydämen rytmihäiriöt) mukaan lukien uusiutuvat tilat. Verenpainetavoitearvot saavutettiin molemmilla lääkkeillä ja pysyivät tavoitetasolla läpi tutkimuksen. Eprosartaaniryhmässä tulos oli ensisijaisen päätetapahtuman osalta huomattavasti parempi (riskin vähenemä 21 %). Ensimmäisten tapahtumien analyysissä aivoverisuonitapahtumien numeerinen riskin vähenemä oli 12 % ja sydän- ja verisuonitapahtumien 30 %. Nämä tulokset johtuivat pääasiassa TIA/PRIND-kohtausten, epästabiilin anginan ja sydämen vajaatoiminnan vähenemisestä. Nitrendipiinin vaikutus kokonaiskuolleisuuteen oli numeerisesti katsottuna parempi; eprosartaaniryhmässä 57 potilasta 681:stä kuoli ja nitrendipiiniryhmässä 52 potilasta 671:stä (riskisuhde 1,07, 95 % CI 0,73–1,56,  $p = 0,725$ ). Fataali ja non-fataali sydäninfarkti todettiin 18:lla/20:llä potilaalla ja aivohalvaus 36:lla/42:lla potilaalla, eli numeerisesti vähemmän eprosartaanilla. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta eprosartaani näytti vaikuttavan tehokkaammin potilailla, jotka eivät käyttäneet beetasalpaajia.

Eprosartaani ei heikennä munuaisten itsesäätelymekanismia. Terveillä aikuisilla miehillä eprosartaanin on osoitettu suurentavan munuaisten tehokkaan verenvirtauksen keskiarvoa. Eprosartaanilla ei ole haitallisia vaikutuksia munuaistoimintaan hoidettaessa potilaita, joilla on essentiaalinen verenpainetauti tai munuaisten vajaatoiminta. Eprosartaani ei vähennä terveiden miesten, verenpainepotilaiden eikä

eriateisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden glomerulusfiltraatiota. Eprosartaanilla on natriureettinen vaikutus terveisiin vapaaehtoiisiin, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota. Eprosartaania voidaan käyttää turvallisesti potilaille, joilla on essentiaalinen verenpainetauti tai eriateinen munuaisten vajaatoiminta, aiheuttamatta natriumretentiota tai munuaistoiminnan heikkenemistä.

Eprosartaani ei muuta merkittävästi virtsahapon erittymistä virtsaan.

Eprosartaani ei voimista bradykiniiniin liittyviä (ACE-välitteisiä) vaikutuksia, esim. yskää. Erityisesti yskän esiintymistä eprosartaania ja ACE:n estäjää saavilla potilailla kartoittavassa tutkimuksessa todettiin, että kuivaa itsepintaista yskää esiintyi eprosartaania saavilla potilailla (1,5 %) merkitsevästi vähemmän ( $p < 0,05$ ) kuin ACE:n estäjää saavilla potilailla (5,4 %). Lisätutkimuksessa koskien yskän esiintymistä potilailla, joilla oli aiemmin ACE:n estäjän käytön aikana esiintynyt yskää, oli kuivan, itsepintaisen yskän incidenssi 2,6 % eprosartaaniryhmässä, 2,7 % plaseboryhmässä ja 25,0 % ACE:n estäjiryhmässä ( $p < 0,01$  eprosartaani vs. ACE:n estäjä).

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa ( $n = 791$ ) eprosartaanin verenpainetta alentavan vaikutuksen on osoitettu olevan vähintään yhtä suuri kuin ACE:n estäjä enalapriililla, joista yhdessä, vaikeasta hypertensiosta kärsiviä potilaita seuranneessa tutkimuksessa todettiin eprosartaanilla enalapriiliin nähden tilastollisesti merkitsevästi suurempi lasku seisten ja maaten mitatussa systolisessa verenpaineessa.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Eprosartaanin absoluuttinen hyötyosuus 300 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen on noin 13 % johtuen vähäisestä absorptiosta ruuansulatuskanavasta. Eprosartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua tyhjään mahaan otetun annoksen jälkeen. Pitoisuudet plasmassa nousevat annoksesta riippuvaisella tavalla 100–200 mg:n annoksilla, mutta vähemmän kuin annosriippuvaisesti 400 ja 800 mg:n annoksilla. Eliminaation puoliintumisaika oraalisen eprosartaaniannoksen jälkeen on tyypillisesti 5–9 tuntia. Eprosartaani ei kumuloidu merkittävästi jatkuvassa käytössä. Samanaikainen ruoan nauttiminen hidastaa imeytymistä ja aiheuttaa  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa vähäisiä (< 25 %) muutoksia, joilla ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Eprosartaanin plasman proteiiniin sitoutumisaste on korkea (noin 98 %) ja vakio terapeuttisilla annoksilla

saavutettavalla pitoisuusalueella. Proteiiniin sitoutumiseen eivät vaikuta sukupuoli, ikä, maksan vajaatoiminta eikä lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, mutta sen on osoitettu vähenevän pienellä joukolla potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Laskimonsisäisen [ $^{14}\text{C}$ ]-merkityn eprosartaanin antamisen jälkeen noin 61 % radioaktiivisuudesta erittyy ulosteeseen ja 37 % virtsaan. Oraalisen [ $^{14}\text{C}$ ]-eprosartaanin radioaktiivisuudesta noin 90 % erittyi ulosteeseen ja noin 7 % virtsaan.

Annettaessa [ $^{14}\text{C}$ ]-eprosartaania oraalisesti ja laskimoon vapaaehtoisille koehenkilöille eprosartaani oli ainoa lääkkeellinen aine, jota löydettiin plasmasta ja ulosteesta. Virtsaan radioaktiivisuudesta erittyi eprosartaanin asyyliylglukuronidina noin 20 % ja loput 80 % muuttumattomana eprosartaanina.

Eprosartaanin jakautumistilavuus on noin 13 litraa. Kokonaisplasmaphdistuma on noin 130 ml/min. Eprosartaani erittyy sappeen ja munuaisten kautta.

Iäkkäiden potilaiden elimistössä eprosartaanin pitoisuudet ovat suuremmat (AUC- ja  $C_{\text{max}}$ -arvot ovat keskimäärin kaksinkertaiset) verrattuna nuoriin, mutta tämä ei vaadi annoksen muuttamista.

Annettaessa 100 mg eprosartaania kerta-annoksena potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, AUC-arvot (mutta ei  $C_{\text{max}}$ ) suurenevät keskimäärin noin 40 %.

Verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin koehenkilöihin, AUC- ja  $C_{\text{max}}$ -arvot olivat noin 30 % suuremmat potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min), ja noin 50 % suuremmat pienellä joukolla potilaita, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 5–29 ml/min) sekä noin 60 % suuremmat potilailla, jotka saivat dialyysihoidoa.

Miesten ja naisten välillä ei ole eroa eprosartaanin farmakokinetiikassa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### a) Akuutti toksisuus

Rotilla tai hiirillä ei esiintynyt kuolleisuutta korkeintaan 3000 mg/kg:n annoksilla eikä koirilla korkeintaan 1000 mg/kg:n annoksilla.

#### b) Krooninen toksisuus

Kroonisissa toksisuuskokeissa eprosartaani ei aiheuttanut toksisia vaikutuksia rotille (suun kautta korkeintaan 1000 mg/kg/vrk enintään 6 kuukauden ajan). Koirille eprosartaani aiheutti punasoluarvojen pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) annostasolla 30 mg/kg/vrk tai enemmän annettuna suun kautta korkeintaan kuuden kuukauden ajan, mutta punasoluarvot normalisoituivat vuoden kuluttua altistuksen jatkamisesta huolimatta.

#### c) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tiineille kaneille eprosartaanin on ainoastaan tiineyden loppuvaiheessa osoitettu aiheuttavan emon ja poikasten kuolevuutta annostasolla 10 mg/kg/vrk. Emoon, mutta ei sikiöihin, kohdistuvaa toksisuutta havaittiin annostasolla 3 mg/kg/vrk.

#### d) Genotoksisuus

Genotoksisuutta ei havaittu *in vitro*- ja *in vivo* -koesarjoissa.

#### e) Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuutta ei havaittu rotilla annostasolla enintään 600 mg/kg/vrk ja hiirillä enintään 2000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti  
Puhdistettu vesi

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400  
Polysorbaatti 80 (E433)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot**

Valkoinen PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus tai PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.

#### Läpipainopakkaukset:

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

14674

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.02.2000 / 15.12.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.8.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teveten 600 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller eprosartanmesylat motsvarande 600 mg eprosartan.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Teveten 600 mg är en vit, kapselformad filmdragerad tablett märkt ”5046” på den ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Eprosartan är indicerat för behandling av essentiell hypertoni.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos är 600 mg eprosartan en gång om dagen.

Maximal blodtryckssänkning uppnås i regel efter 2 till 3 veckors behandling.

Eprosartan kan användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Särskilt tillägg av tiaziddiuretika såsom hydroklortiazid eller kalciumantagonister såsom nifedipin i depåform har visat sig ge additiv effekt i kombination med eprosartan.

Eprosartan kan intas med eller utan föda.

Behandlingstiden är inte begränsad.

#### *Geriatriska patienter*

Ingen dosjustering erfordras hos äldre.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dygnsdosen 600 mg bör inte överskridas vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min).

### *Pediatrika patienter*

Behandling med Teveten rekommenderas ej för barn och ungdomar då data om effekt och säkerhet hos denna patientkategori saknas.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot eprosartan eller mot något hjälpämne.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Hemodynamiskt signifikant bilateral renovaskulär sjukdom eller allvarlig stenosis av en ensam fungerande njure.
- Samtidig användning av Teveten och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### *Nedsatt leverfunktion*

När eprosartan används till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, bör särskild försiktighet iakttas på grund av att det finns begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering erfordras vid lätt till måttligt försämrad njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min). Eprosartan skall användas med försiktighet till patienter med kreatininclearance  $< 30$  ml/min eller till patienter som genomgår dialys.

### *Patienter beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemet*

Vissa patienter vars njurfunktion är beroende av en fortsatt aktivitet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt [NYHA-klassificering: Klass IV], bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i en kvarvarande njure), löper risken att utveckla oliguri och / eller progressiv azotemi och i sällsynta fall akut njursvikt under behandling med angiotensin convertning enzyme (ACE)-hämmare. Uppkomsten av detta är mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Det finns inte tillräcklig terapeutisk erfarenhet för att avgöra om angiotensin II-blockerare såsom eprosartan kan orsaka en liknande risk att utveckla njurfunktions nedsättning hos dessa mottagliga patienter. När eprosartan ska användas till patienter med nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen utvärderas innan behandling med eprosartan och i intervaller under behandlingsperioden. Om försämring av njurfunktionen observeras under behandlingen, ska behandlingen med eprosartan omprövas.

Nedanstående försiktighetsåtgärder är baserade på erfarenhet med andra läkemedel i samma klass samt ACE-hämmare:

### *Hyperkalemi*

Vid behandling med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron systemet kan hyperkalemi inträffa, speciellt vid nedsatt njurfunktion och/eller hjärtsvikt. Adekvat kontroll av serumkaliumnivåerna hos riskpatienter rekommenderas.

Baserat på erfarenhet av användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-systemet kan samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som höjer kaliumnivåerna (t.ex. heparin, trimetoprim innehållande läkemedel) leda till ökade kaliumnivåer. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig användning av Teveten och dessa substanser.

### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### *Primär hyperaldosteronism*

Behandling med eprosartan rekommenderas inte för dessa patienter.

#### *Hypotension*

Symtomatisk hypotension kan uppträda hos dehydrerade patienter och/eller patienter med stora saltförluster (t.ex. vid behandling med höga doser diuretika). Dessa tillstånd skall korrigeras innan behandlingen med Teveten påbörjas.

#### *Koronar hjärtsjukdom*

Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med koronar hjärtsjukdom.

#### *Aorta- och mitralisklaffstenos, hypertrofisk kardiomyopati*

Som med alla vasodilaterande medel skall försiktighet iaktas vid aorta- och mitralisklaffstenos eller vid hypertrofisk kardiomyopati.

#### *Njurtransplantation*

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Teveten till patienter som nyligen njurtransplanterats.

#### *Graviditet*

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### *Övriga varningar och försiktighet*

Liknande observationer som för ACE-hämmare har också gjorts för eprosartan och andra angiotensin II-receptorblockerare, att de till synes sänker blodtrycket mindre effektivt hos svarta patienter. Möjligen kan det bero på högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Signifikant höjda serumkaliumnivåer har observerats i placebokontrollerade kliniska studier. Erfarenhet med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet tyder på att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel innehållande kalium eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. heparin, trimetoprim innehållande läkemedel) kan leda till förhöjda serumkaliumvärden.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Den blodtryckssänkande effekten kan förstärkas vid samtidig behandling med andra blodtryckssänkande medel.

Toxicitet och reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum har rapporterats vid samtidig behandling med litiumpreparat och ACE-hämmare. Liknande effekter vid samtidig användning av eprosartan och litium kan inte uteslutas. Därför rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna vid samtidig behandling med eprosartan och litium.

Eprosartan har, *in vitro*, visat sig inte hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E och 3A hos människa.

Liksom för ACE-hämmare kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID leda till ökad risk för nedsättning av njurfunktionen, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen ska ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och därefter regelbundet. Samtidig användning av losartan med NSAID indometacin leder till en minskning av effekten av angiotensin II-receptorblockerare, en klasseffekt kan inte uteslutas.

#### **4.6 Graviditet och amning**

##### *Graviditet*

Angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin-II antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3.).

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

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

##### *Amning*

Eftersom ingen information angående användning av Teveten under amning finns, rekommenderas inte Teveten utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Effekten av eprosartan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Grundat på de farmakodynamiska egenskaperna är det mindre troligt att eprosartan skulle kunna påverka denna förmåga. Vid bilkörning eller handhavande av maskiner bör man dock ta i beaktande att yrsel och trötthet kan uppträda under behandling av hypertoni.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter behandlade med eprosartan är huvudvärk och ospecifika magbesvär, som förekommer hos cirka 11 % respektive 8 % av patienterna.

**BIVERKNINGAR HOS EPROSARTANPATIENTER  
SOM DELTOG I KLINISKA PRÖVNINGAR (n = 2316)**

<b>MedDRA-databasen om klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vanliga <math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mindre vanliga <math>\geq 1/1\ 000</math> to <math>&lt; 1/100</math></b>
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk *	Yrsel*	
<b>Blodkärl</b>			Hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Rhinit	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag, klåda)	Angioödem*
<b>Magtarmkanalen</b>		Ospecifika magbesvär (t.ex. illamående, diarré, kräkningar)	
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället</b>		Astheni	

\* Förekommer inte i en högre frekvens än i placebogruppen.

Förutom reaktionerna som observerats under kliniska prövningar har följande biverkningar rapporterats spontant från övervakning efter det att läkemedlet godkänts för försäljning. Frekvens kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data (inte känd).

*Njurar och urinvägar*

Nedsatt njurfunktion inklusive njursvikt hos riskpatienter (t.ex. njurartärstenos).

*Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Artralgi

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Data angående överdosering på människa är begränsade. Efter marknadsföringen har enstaka fall rapporterats där doser upp till 12000 mg intagits. De flesta patienter rapporterade inga symptom. Hos en patient uppträdde cirkulatorisk kollaps efter intag av 12000 mg eprosartan. Personen tillfrisknade fullständigt. Den troligaste effekten vid överdosering med eprosartan är hypotoni. Om symptomatisk hypotoni inträffar skall understödande behandling insättas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Eprosartan. ATC-kod: C09CA02

Eprosartan är en syntetisk, peroralt verkande, icke-bifenyl, icke-tetrazol angiotensin II-receptorblockerare.

Angiotensin II, som är det primärt aktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och en potent vasokonstriktor, har en central roll i patofysiologin vid hypertoni.

Eprosartan motverkar effekten av angiotensin II på blodtryck, renalt blodflöde och aldosteronsekretion hos friska försökspersoner. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar utan postural hypotension eller reflex takyardi av första dosen. Avbruten behandling med eprosartan leder inte till en snabb ”rebound” ökning av blodtrycket.

Eprosartan har studerats hos patienter med mild till måttlig hypertoni (diastoliskt blodtryck  $\geq 95$  mmHg och  $< 115$  mmHg, sittande) och svår hypertoni (diastoliskt blodtryck  $\geq 115$  mmHg och  $\leq 125$  mmHg, sittande).

Doser upp till 1200 mg per dag i 8 veckor har i kliniska studier visat effekt utan något uppenbart dossamband vad beträffar incidensen av biverkningar.

Hos patienter med hypertoni medför blodtryckssänkningen inte någon förändring i hjärtfrekvens.

I MOSES-studien (morbiditet och mortalitet efter stroke, eprosartan jämfört med nitrendipin för sekundärprevention) behandlades 1405 hypertoni-patienter med cerebrovaskulära händelser i anamnesen med antingen eprosartan eller nitrendipin. Studien hade en prospektiv, randomiserad och öppen studiedesign med blindad observatör. I eprosartangruppen fick 78 % av patienterna 600 mg dagligen; 12 % fick upp till 800 mg per dag. I nitrendipingruppen fick 47 % 10 mg dagligen och 42 % 20 mg per dag (11 % fick upp till 40 mg dagligen). Det primära sammansatta effektmåttet inkluderade mortalitet oavsett orsak, cerebrovaskulära händelser (TIA, PRIND, Stroke) och kardiovaskulära händelser (instabil angina, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, pulmonell embolism och dödlig hjärtarytmi) inklusive upprepade händelser. Det avsedda blodtrycksmålet uppnåddes väl för båda behandlingsgrupperna och bibehölls under hela studien.

Eprosartangruppen visade signifikant bättre resultat vad gäller det primära effektmåttet (risken reducerades med 21 %). Vid första-händelse-analys var den numeriska riskreduktionen 12 % för cerebrovaskulära händelser och 30 % för kardiovaskulära händelser. Dessa resultat beror huvudsakligen på en minskning i incidensen av TIA/PRIND, instabil angina och hjärtsvikt. Den totala mortaliteten visade en numerisk fördel för nitrendipin; i eprosartangruppen dog 57 av 681 patienter jämfört med 52 av 671 i nitrendipingruppen (riskkvot 1,07; 95 % CI 0,73 – 1,56,  $p=0,725$ ). Dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt inträffade i 18 respektive 20 fall och stroke i 36 respektive 42 fall, det vill säga numeriskt till fördel för eprosartan. Vad gäller det primära effektmåttet så verkar effekten av eprosartan vara mer uttalad hos patienter som inte står på betablockare.

Eprosartan påverkar inte mekanismen för renal autoregulation. Hos friska vuxna män har eprosartan visat sig öka det genomsnittliga renala plasmaflödet. Inga skadliga effekter på njurfunktionen har observerats hos patienter med essentiell hypertoni och patienter med njurinsufficiens. Eprosartan reducerar ej den glomerulära filtrationshastigheten hos friska män, hos patienter med hypertoni eller hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. Eprosartan har en natriuretisk effekt hos friska försökspersoner med saltreducerad kost. Eprosartan kan ges utan risk för natriumretention eller försämring av njurfunktionen till patienter med essentiell hypertoni och till patienter med varierande grad av njurinsufficiens.

Eprosartan påverkar ej nämnvärt utsöndringen av urinsyra i urinen.

Eprosartan potentierar ej bradykininrelaterade effekter (ACE-medierade), t.ex. hosta. I en studie som var speciellt designad för att jämföra incidensen hosta hos patienter behandlade med eprosartan och en



ACE-hämmare, var incidensen torr ihållande hosta hos patienter behandlade med eprosartan (1,5 %) signifikant lägre ( $p < 0,05$ ) än hos de patienter som behandlades med en ACE-hämmare (5,4 %). I en annan studie där man undersökte incidensen av hosta hos patienter som tidigare hade haft hosta då de intog en ACE-hämmare, var incidensen torr ihållande hosta hos patienter behandlade med eprosartan 2,6 %, hos patienter behandlade med placebo 2,7 % och hos de patienter som behandlades med en ACE-hämmare 25 % ( $p < 0,01$ , eprosartan jämfört med ACE-hämmare).

I tre kliniska studier ( $n=791$ ) har eprosartan visat minst likvärdig blodtryckssänkande effekt som ACE-hämmaren enalapril. En av dessa studier, där patienter med svår hypertoni ingick, visade att eprosartan i jämförelse med enalapril gav statistiskt signifikant större sänkning av det systoliska blodtrycket i sittande och stående ställning.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Den absoluta biotillgängligheten efter en oral engångsdos av 300 mg eprosartan är cirka 13 %, beroende på begränsad absorption. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1–2 timmar efter en oral dos, intagen fastande. Plasmakoncentrationen ökar proportionellt mot dosen från 100 mg till 200 mg, men för doserna 400 mg och 800 mg ökar plasmakoncentrationen mindre än proportionellt mot dos. Den terminala halveringstiden för elimination av eprosartan efter oral administrering är vanligen 5–9 timmar. Eprosartan ackumuleras inte i någon högre grad vid långtidsanvändning. Föda fördröjer absorptionen av eprosartan något med små förändringar i  $C_{max}$  och AUC (<25 %), som dock ej är av klinisk betydelse.

Graden av plasmaproteinbindning är hög (cirka 98 %) och är konstant i det koncentrationsområde som erhålles vid terapeutiska doser. Plasmaproteinbindningsgraden påverkas ej av kön, ålder, försämrad leverfunktion eller lätt till måttlig nedsatt njurfunktion. Den har dock visat sig vara minskad hos ett litet antal patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Efter intravenös administrering av [ $^{14}C$ ]eprosartan återfanns 61% av radioaktiviteten i feces och 37 % i urinen. Efter oral en dos av [ $^{14}C$ ]eprosartan återfanns 90 % av radioaktiviteten i feces och 7 % i urinen.

Efter oral och intravenös administrering av [ $^{14}C$ ]eprosartan hos människa återfanns endast eprosartan i plasma och feces. I urinen utsöndras 20 % av radioaktiviteten som acylglukuronid av eprosartan och de återstående 80 % som oförändrat eprosartan.

Distributionsvolymen är cirka 13 liter. Total plasmaclearance är cirka 130 ml/min. Elimination av eprosartan sker genom utsöndring via gallan och njurarna.

Både AUC och  $C_{max}$  är förhöjda hos äldre (i genomsnitt en fördubbling) men dosjustering erfordras ej.

Efter en engångsdos på 100 mg av eprosartan ökar AUC (men ej  $C_{max}$ ) med i genomsnitt 40 % hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion är genomsnittlig AUC och  $C_{max}$  cirka 30 % högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–59 ml/min), cirka 50 % högre studerat hos ett litet antal patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5–29 ml/min) och cirka 60 % högre hos dialyspatienter.

Det föreligger ingen skillnad i farmakokinetiken av eprosartan mellan män och kvinnor.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### a) Akut toxicitet

Ingen mortalitet sågs hos råttan och mus vid doser upp till 3000 mg/kg kroppsvikt eller hos hund vid doser upp till 1000 mg/kg kroppsvikt.

#### b) Kronisk toxicitet

I de kroniska toxicitetsstudierna kunde inga toxiska effekter visas hos råttan (efter oral administrering av doser upp till 1000 mg/kg kroppsvikt/dag i upp till 6 månader). Oral administrering av eprosartan till hund ledde efter 6 månader till en minskning av erytrocytantal, hemoglobinkoncentration och hematokrit vid doser på 30 mg/kg kroppsvikt/dag eller högre. Dessa värden normaliserades efter ett år, trots kontinuerlig administrering.

#### c) Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Eprosartan, givet i en dos av 10 mg/kg kroppsvikt per dag till dräktiga kaniner under senare delen av dräktigheten, ledde till mortalitet hos både moder och foster. Toxiska effekter på modern observerades vid en dos av 3 mg/kg kroppsvikt per dag men några effekter på fostret observerades inte vid denna dosnivå.

#### d) Genotoxicitet

Genotoxicitet har inte observerats vid undersökning med ett flertal *in vitro* och *in vivo* test.

#### e) Karcinogenicitet

Karcinogenicitet har inte observerats hos råttan eller mus i doser upp till 600 respektive 2000 mg/kg kroppsvikt/ dag under 2 år.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

laktosmonohydrat  
mikrokristallin cellulosa  
pregelatiniserad stärkelse  
krospovidon  
magnesiumstearat  
vatten, renat

#### Dragéhölje

hypromellos (E464)  
titandioxid (E171)

makrogol 400  
polysorbat 80 (E433)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning av vit PVC/PCTFE/Al eller PVC/PVDC/Al.

Tryckförpackningar:

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

280 (10 x 28) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36

Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

14674

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

21.02.2000 / 15.12.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.8.2020