

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**ТЕВЕТЕН 600 mg филмирани таблетки**  
**TEVETEN™ 600 mg film coated tablets**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ..... 3072, 19.12.08

Одобрено: ..... 22/16.09.08

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**ТЕВЕТЕН**  
**600 mg филмирани таблетки**

**TEVETEN®**  
**600 mg film-coated tablets**

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа епросартан мезилат (*eprosartan mesylate*), еквивалентен на 600 mg епросартан (*eprosartan*).  
За помощните вещества вж. т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки, бели, с формата на капсула, шампована от едната страна с 5046, а от другата – със Solvay.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

**Teveten® 600 mg** е показан за лечение на есенциална хипертония.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната доза е 600 mg *eprosartan* веднъж дневно, сутрин.

При повечето пациенти максимално понижение на артериалното налягане се постига за 2 до 3 седмици лечение.

В клинични проучвания е показано, че дози до 1200 mg дневно, в продължение на 8 седмици са ефективни, без да е докладвана видима връзка на дозата с появата на нежелани реакции.

*Eprosartan* може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства. Особено се препоръчва използването на тиазидни диуретици. Комбинацията с блокери на калциевите канали е също така ефективна, ако се налага по-силно понижаване на кръвното налягане.

*Eprosartan* може да бъде приеман с или без храна

Продължителността на лечението не е ограничена.

##### Гернатрични пациенти:

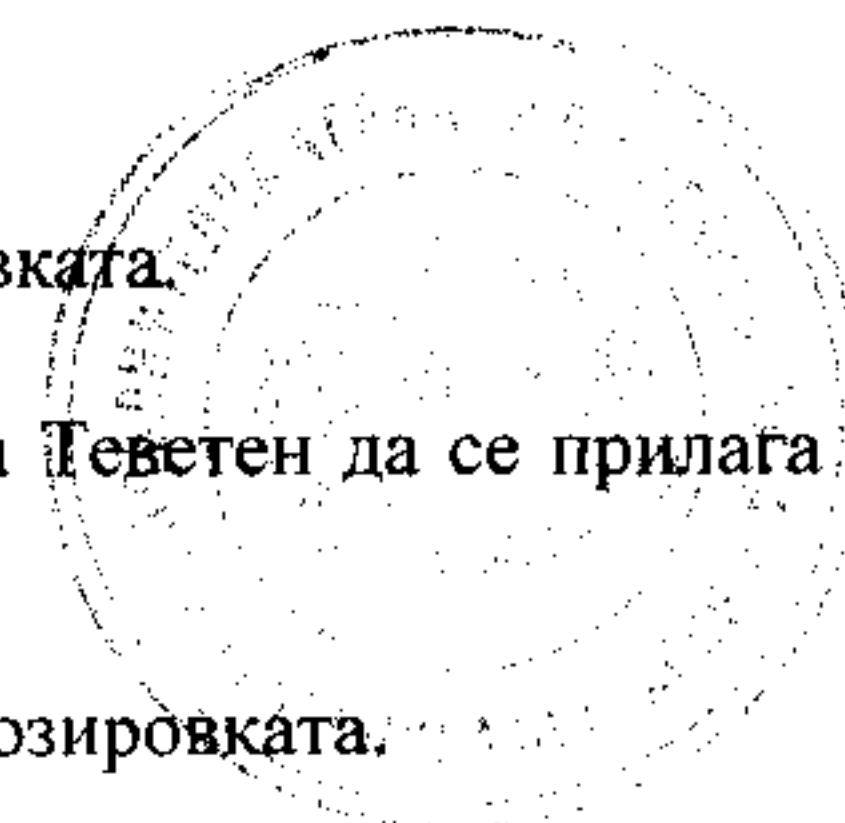
При пациенти в напреднала възраст не се изисква коригиране на дозировката.

##### Педиатрични пациенти

Поради липса на данни за безопасност и ефикасност, не се препоръчва **Теветен** да се прилага при деца.

##### Дозировка при пациенти с чернодробни нарушения:

При пациенти с чернодробни увреждания не се изисква коригиране на дозировката.



#### **Дозировка при пациенти с бъбречни нарушения**

При пациенти с умерени или тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 60 ml/min), дневната доза не трябва да надвишава 600 mg.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към *eprosartan* или някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременност.
- Кърмене.
- Хемодинамично значимо билатерално реноваскуларно заболяване или тежка стеноза на единично функциониращ бъбрек.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Симптоматична хипотония може да се появи при пациенти с тежък солеви дефицит и/или намален плазмен обем (в следствие терапия с високи дози диуретици). Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди началото на терапията.

#### **Пациенти, зависими от системата ренин-ангиотензин-алдостерон**

Пациенти, чиято бъбречна функция е зависима от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA-класификация клас IV), билатерална бъбречна артериална стеноза или бъбречна артериална стеноза на единствен бъбрек) развиват олигурия или прогресивна азотемия и рядко остра бъбречна недостатъчност по време на лечение с ACE-инхибитори. Тъй като досега няма достатъчен терапевтичен опит при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или бъбречна артериална стеноза, то не може да се изключи нарушение на бъбречната функция при приложение на *eprosartan* в резултат на инхибиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон.

Когато *епросартан* се използва при пациенти с бъбречни нарушения, преди да започне лечението бъбречната функция трябва да бъде оценена, както и на интервали по време на курса на лечението. Ако се установи влошаване на бъбречната функция по време на терапията, лечението с *eprosartan* трябва да се преоцени.

Пациенти с редки наследствени дефекти за галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да употребяват това лекарство.

#### **4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия**

Не са наблюдавани клинично-значими взаимодействия с лекарства. Няма ефект върху фармакокинетиката на *digoxin*, както и върху фармакодинамиката на *warfarin* и *glyburide* (*glibenclamide*). Също така не се наблюдава ефект на *eprosartan* върху *ranitidin*, *ketoconazole* или *fluconazole*.

*Eprosartan* е използван безопасно заедно с тиазидни диуретици (напр. хидрохлоротиазид) и блокери на калциевите канали (напр. нифедипин със забавено освобождаване) без наличие на клинично значимо нежелано взаимодействие. Той е прилаган безопасно и с хиполипидемични агенти (напр. *lovastatin*, *simvastatin*, *pravastatin*, *fenofibrate*, *gemfibrozil*, *niacin*).

Докладвани са токсичност и обратимо увеличаване на серумната концентрация на литий при едновременна терапия с литиеви препарати и ACE инхибитори. Подобен ефект при употребата на *eprosartan*, не може да бъде изключен и затова се препоръчва внимателно наблюдение на нивото на серумния литий по време на едновременната им употреба.

*In vitro eprosartan* не инхибира цитохром P<sub>450</sub> ензимите CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### **Бременност**

Няма достатъчно данни от приложение на *eprosartan* по време на бременност. Лекарствени продукти, които действат пряко върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, приложени на бременни през втория и третия триместър, могат да имат вреден фармакологичен ефект върху бременността и плода/новороденото (вкл. смърт) и да причинят сериозни вродени дефекти.

Подобно на другите продукти, действащи върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, *eprosartan* не трябва да се използва по време на бременност и ако се установи такава, употребата му трябва да се преустанови възможно най-скоро (вж. т. 4.3).

##### **Кърмене**

Няма достатъчно данни от приложение на *eprosartan* по време на кърмене. Поради това *eprosartan* не трябва да се използва при кърмачки (виж. т.4.3.).

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

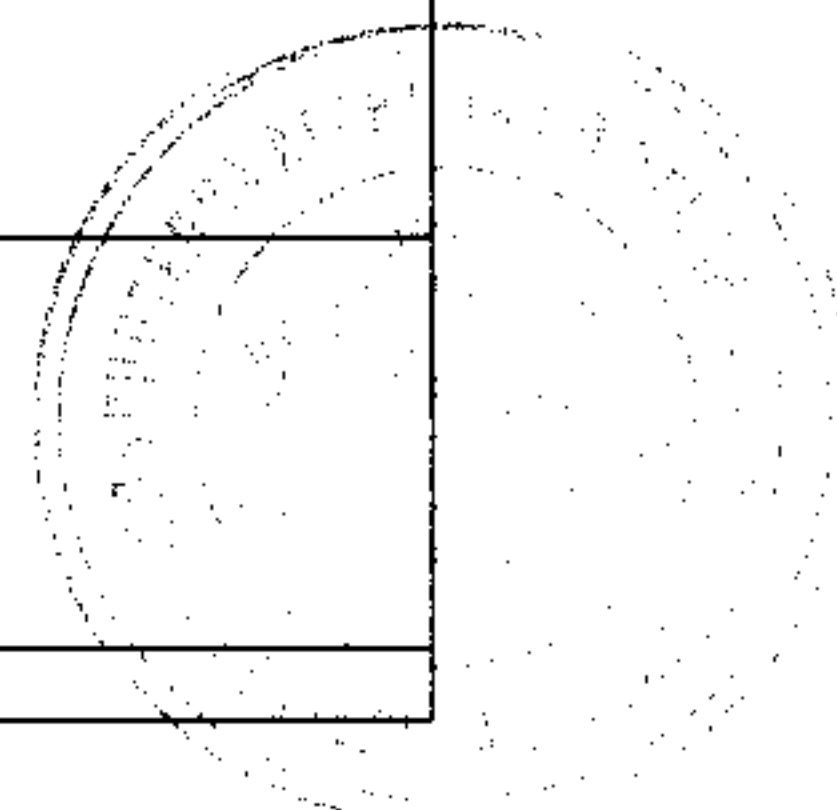
Имайки предвид фармакодинамичните свойства на *eprosartan*, малко вероятно е той да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При управление на превозно средство или при работа с машини трябва да се има предвид, че по време на антихипертензивно лечение понякога е възможно да се появи виене на свят или умора.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В плацебо-контролирани клинични проучвания, честотата на нежеланите реакции, съобщавани при употреба на *eprosartan*, е сравнима с плацебо. В плацебо контролирани проучвания, нежеланите реакции обикновено са леки и преходни и водят до прекратяване на лечението с *eprosartan* само при 4.1% от пациентите (6.5% за плацебо).

#### НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ЛЕКУВАНИ С ЕПРОСАРТАН В КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Система по MedDRA	Чести >1/100 <1/10	Нечести >1/1000 <1/100	Редки >1/10000 <1/1000	Много редки <1/10000 вкл. изолирани случаи	Неизвестно
Нарушения в нервната система	Главоболие, замаяване				
Нарушения в съдовата система				хипотония, включително постурална хипотония	Хипотония, вкл. постурална хипотония
Нарушения в кожата и подкожието				Алергични кожни реакции (обрив, сърбеж, уртикария) лицев оток и/или ангиоедема	Алергични кожни реакции
Нарушения в гастроинтестиналната система	Гадене, повръщане, диария, неспецифични гастроинтестинални оплаквания				
Общи разстройства и реакции на мястото на прилагане	Астения				



В добавка към страничните реакции, съобщени по време на клинични проучвания, следните странични реакции са били докладвани по време на постмаркетинговата употреба на eprosartan. Честотата не може да бъде определена от достъпните данни (не е известна).

Нарушения при бъбреците и пикочопроводните пътища:

Увредена бъбречна функция, вкл. бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (т.е. такива със стеноза на бъбречната артерия).

Ако някоя от тези реакции се влоши или забележите реакции, неупоменати в тази листовка, моля, съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

#### 4.9. Предозиране

Данните за предозиране при хора са ограничени. Най-честата проява на предозиране би могла да бъде хипотония. В случаи на поява на симптоматична хипотония, трябва да се назначи поддържащо лечение.

Eprosartan не може да се елиминира чрез хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Ангиотензин II рецепторен антагонист.

АТС код С09СА02.

*Eprosartan* е мощен, непептиден перорално активен, не-бифенилов, не-тетразолов ангиотензин-II рецепторен антагонист, който се свързва с АТ<sub>1</sub> рецептора.

Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор и първично активен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията.

Ангиотензин II се свързва с АТ<sub>1</sub>-рецептора в много тъкани (напр. гладката съдова мускулатура, надбъбреците, бъбреците, сърцето) и предизвиква важни биологични реакции като вазоконстрикция, задържане на натрий и освобождаване на алдостерон. Ангиотензин II е включен в генезиса на сърдечната и васкуларната хипертрофия посредством своя ефект върху клетъчния растеж на сърдечната и гладката мускулни тъкани.

*Eprosartan* противодейства на ефекта на ангиотензин II върху кръвното налягане, бъбречния кръвоток и секрецията на алдостерон при здрави доброволци.

Кръвното налягане се поддържа в постоянни граници, с плавно понижение за период повече от 24 часа, без развитие на позиционна хипотония от първата доза. Прекъсването на употребата на *eprosartan* не води до бързо повишаване на кръвното налягане ("rebound" ефект).

При пациенти с хипертония понижаването на артериалното налягане не води до промяна в сърдечната честота.

При хипертоници, *eprosartan* не повлиява на гладно триглицеридите, общия холестерол или LDL (липопротеин с ниска плътност)-холестерола. В добавка *eprosartan* няма ефект върху нивото на кръвната захар на гладно.

В клиничното проучване MOSES (**morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention** - заболяемост и смъртност след инсулт, епросартан в сравнение с нитрендипин за вторична превенция) 1405 пациенти с хипертония и анамнеза за мозъчно-съдов инцидент са лекувани с епросартан или нитрендипин.

В групата на лечение с епросартан 78% от пациентите са получавали 600 mg веднъж дневно и 12% от пациентите – до 800 mg епросартан дневно;

В групата на лечение с нитрендипин 47% от пациентите са получавали 10 mg и 42% от пациентите - по 20 mg дневно (11% от пациентите са получавали до 40 mg).

По отношение на своя дизайн, проучването е открито, проспективно, рандомизирано заслепено за оценяващите. Първичният краен критерий за оценка на ефикасността в проучването е съставен от: обща смъртност, мозъчно-съдови инциденти (TIA, PRIND и инсулт) и сърдечно-съдови инциденти (нестабилна ангина, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм и фатална сърдечна аритмия), включително повторни инциденти. Желаните стойности на кръвното налягане са постигнати и поддържани и при двете терапевтични групи по време на проучването.

Налице са значително по-добри резултати (21% редукция на риска) по отношение на първичния краен критерий в терапевтичната група с епросартан.

При анализирането на данните за настъпване на първи инцидент, резултатите показват редукция на риска с 25% за мозъчно-съдови инциденти и с 30% за сърдечно-съдови инциденти. Това е главно поради намалената честота на TIA/PRIND, нестабилната ангина и сърдечната недостатъчност.

Общата смъртност числено е в полза на нитрендипин; в терапевтичната група с епросартан са починали 57 от общо 681 пациенти, в групата с нитрендипин са починали 52 от общо 671 пациенти. Фаталните и нефаталните миокардни инфаркти са съответно 18 спрямо 20, инсултите – 36 спрямо 42, т.е. числено са в полза на епросартан. По отношение на първичния краен критерий, ефектът на епросартан изглежда по-изразен при пациентите, които не са получавали бета-блокери.

*Eprosartan* не компрометира авторегулаторните бъбречни механизми. При здрави възрастни мъже, *eprosartan* показва повишаване на средния ефективен бъбречен плазмен ток. *Eprosartan* поддържа бъбречната функция при пациенти с есенциална хипертония и такива с бъбречна недостатъчност. *Eprosartan* не намалява скоростта на бъбречната гломерулна филтрация при здрави мъже, пациенти с хипертония или пациенти с променлива степен на бъбречна недостатъчност. *Eprosartan* има натриуретичен ефект при здрави хора, подложени на бедна на сол диета. *Eprosartan* може да се прилага безопасно при пациенти с есенциална хипертония и пациенти с променлива степен на бъбречна недостатъчност, без да причинява задръжка на натрий или влошаване на бъбречната функция.

*Eprosartan* не повлиява значително екскрецията на пикочна киселина в урината.

*Eprosartan* не потенцира ефектите, свързани с брадикинин (медиирани от ACE), напр. кашлица. В изследване, специално направено за сравняване честотата на поява на кашлица при пациенти, лекувани с *eprosartan* и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, честотата на поява на суха, персистираща кашлица при пациентите, лекувани с *eprosartan* (1,5%) е била значително по-ниска ( $p < 0,05$ ) от тази, наблюдавана при лекуваните с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (5,4%). Появата на каквато и да е кашлица е също значително по-рядко срещана ( $p < 0,05$ ) при пациенти, лекувани с *eprosartan* (21,2%) от тази, наблюдавана при лекуваните с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (29,9%).

В допълнително изследване, проучващо честотата на поява на кашлица при пациенти, които преди това са имали кашлица при прием на ACE инхибитори, сухата, персистираща кашлица е била 2,6% при *eprosartan*, 2,7% при плацебо и 25% при ACE инхибитори ( $p < 0,01$ , *eprosartan* спрямо ACE инхибитор).

В допълнително изследване, проучващо честотата на поява на кашлица при пациенти, които преди това са имали кашлица при прием на ACE инхибитори, сухата, персистираща кашлица е била 2,6% при *eprosartan*, 2,7% при плацебо и 25% при ACE инхибитори. Разликата в появата на суха, персистираща кашлица между групите, третирани с *eprosartan* и ACE-инхибитор е статистически значима ( $p < 0,01$ , *eprosartan* спрямо ACE инхибитор), докато не е имало разлика между групата, лекувана с *eprosartan* и тази на placebo. В добавка, при обобщен анализ, обхващащ 6 двойно-слепи клинични проучвания, включващи 1554 пациенти, появата на кашлица, съобщавана спонтанно от пациенти, лекувани с *eprosartan* е в рамките на същата честота (3,5%), както и при тези, лекувани с placebo (2,6%).

В три клинични изследвания ( $n=791$ ) е доказано, че ефектът на понижаване на артериалното налягане с *eprosartan* е поне толкова голям, колкото и този на ACE инхибитора еналаприл, а

при проучване при пациенти с тежка хипертония е установено, че понижаването на систолното кръвно налягане в седящо и изправено положение е статистически значимо по-голямо при *eprosartan* спрямо еналаприл.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност след еднократна перорална доза от 300 mg *eprosartan* е около 13% в резултат на ограничената перорална абсорбция. Пикът на плазмената концентрация на *eprosartan* се достига 1 до 2 часа след перорално приложение на гладно. Плазмените концентрации на *eprosartan* са дозопропорционални при дози от 100 до 200 mg, но по-малко пропорционални при дози от 400 и 800 mg. Крайният елиминационен полуживот на *eprosartan* след перорално приложение обикновено е 5 до 9 часа. При многократно приложение на *eprosartan* не се наблюдава значимо акумулиране. Приложението на *eprosartan* с храна забавя абсорбцията минимално (<25%), наблюдавано при  $C_{max}$  и AUC, което не е от клинична значимост.

Свързването на *eprosartan* с плазмените протеини е значително (приблизително 98%) и не се променя за различните терапевтични дози. Степента на свързване с плазмените протеини не се влияе от пола, възрастта, наличието на чернодробна дисфункция или лека до средна степен на бъбречно нарушение, но показва понижение при малък брой пациенти с тежки бъбречни нарушения.

След интравенозно приложение на *eprosartan*, маркиран с  $^{14}C$ , около 61% от радиоактивността се установява във фекалните маси и около 37% - в урината. След перорална доза на *eprosartan*, маркиран с  $^{14}C$ , около 90% от радиоактивността се установява във фекалните маси и около 7% - в урината.

Както стойностите в областта под концентрационната крива (AUC), така и  $C_{max}$  стойностите на *eprosartan* се повишават при пациенти в напреднала възраст (средно, приблизително 2 пъти), но това не налага промяна в дозировката.

При пациенти с чернодробни нарушения стойностите в областта под концентрационната крива AUC след приложение на *eprosartan* (но не и стойностите на  $C_{max}$ ) се повишават средно с около 40%, но това не изисква промяна в дозировката.

В сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция, средните AUC и  $C_{max}$  стойности са с около 30% по-високи при пациенти със средна степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-59 mL/min) и около 50% по-високи при малък брой пациенти с тежка степен на бъбречно нарушение (креатининов клирънс 5-29 mL/min). Не се налага промяна в дозировката. Няма разлика във фармакокинетиката на *eprosartan* при мъже и жени.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

### **Обща токсичност**

#### **Остра токсичност**

При прием на *eprosartan* от мишки и плъхове при дневна доза до 3000 mg/kg т.тегло и при кучета до 1000 mg/kg т.тегло, не е установена смъртност.

#### **Репродуктивна токсичност**

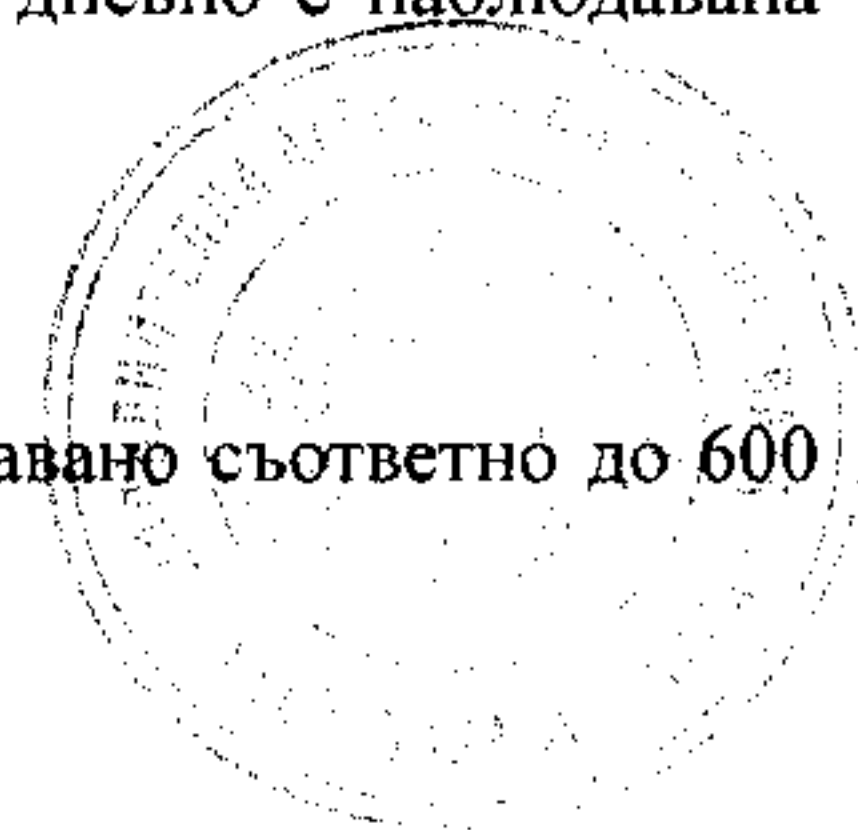
При бременни зайци, *eprosartan* води до смърт на майката и плода при доза от 10 mg/kg дневно, само когато е приет в късните стадии на бременността. Това е най-вероятно поради ефекта му върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. При дози от 3 mg/kg дневно е наблюдавана токсичност при майката, но не и въздействие върху плода.

#### **Генотоксичност**

Генотоксичност не е наблюдавана при серия от *in vitro* и *in vivo* тестове.

#### **Канцерогенност**

Не е наблюдавана канцерогенност при плъхове и мишки, на които е давано съответно до 600 или 2000 mg/kg дневно в продължение на 2 години.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Таблетките Teveten от 600 mg съдържат лактоза - монохидрат, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, кросповидон, натриева кроскармелоза, магнезиев стеарат, пречистена вода.

Филмовото покритие съдържа хипромелоза (Е 464), титанов диоксид, макрогол 400, полисорбат 80.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не се прилага

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5. Данни за опаковката**

Непрозрачни PVC/PVDC/Al или PVC/Alclag/Al блистери.  
Teveten® 600 mg, опаковки по 14, 28, 98 филмирани таблетки

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

**SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.**  
С.Ј. Van Houtenlaan 36,  
1381 Weesp  
The Netherlands

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

20011115

## **9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

14.11.2001

## **10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юли 2006

