

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TEVETEN™/ТЕВЕТЕН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Teveten™ / Теветен

Активна съставка: *eprosartan mesylate*

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филм таблетка съдържа *eprosartan mesylate*, еквивалентен на 600 mg *eprosartan*.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм таблетки с формата на капсула

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Клинични показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителна дозировка е 600 mg *eprosartan* веднъж дневно, сутрин.

Дозата може да бъде увеличена до 800 mg *eprosartan* веднъж дневно, ако се налага допълнително повлияване на артериалното налягане. Максимално понижение на артериалното налягане при повечето пациенти, може да се постигне за 2 до 3 седмици лечение. В клинични проучвания е доказано, че доза от 1200 mg дневно за 8 седмици е ефективна, без риск от поява на дозо-зависими нежелани лекарствени реакции.

Eprosartan може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти, особено в допълнение към тиазиден тип диуретици, или Са-блокери, ако се налага по-силно понижаване на кръвното налягане.

Eprosartan може да бъде приеман преди или едновременно с храна

- **Възрастни пациенти:**

При възрастни пациенти, не се изисква коригиране на дозировката.

- **Деца**

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11128/15.04.05	
676/14.06.05	Менч.



- **Дозировка при пациенти с чернодробни нарушения:**

При пациенти с чернодробни нарушения не се изисква коригиране на препоръчаната доза.

- **Дозировка при пациенти с бъбречни нарушения**

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

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Известна свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта
- Бременност и кърмене

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

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

Бъбречни нарушения

Пациенти, чиято бъбречна функция зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, билатерална (двустранна) бъбречна артериална стеноза или бъбречна артериална стеноза на единия бъбрек), са развили олигурия и/или прогресивна азотемия и по-рядко, остра бъбречна недостатъчност по време на лечение с ACE инхибитори (инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим).

Тъй като до момента има недостатъчен опит при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или бъбречна артериална стеноза, не може да се изключи нарушение на бъбречната функция при приложението на *eprosartan* вследствие на инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Когато се използва при пациенти с бъбречни нарушения, бъбречната функция трябва да бъде оценена, преди да се започне лечението с *eprosartan*, 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.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия. Не се наблюдава ефект на *eprosartan* върху фармакокинетиката на digoxin и фармакодинамиката на warfarin или glyburide (glibenclamide). По същия начин не се наблюдава ефект на *eprosartan* върху фармакокинетиката на ranitidine, ketoconazole или fluconazole.

Eprosartan може да бъде безопасно използван съвместно с тиазидни диуретици (напр. hydrochlorothiazide) и калциеви блокери (напр. nifedipin с удължено освобождаване) без доказани клинично значими нежелани лекарствени реакции. Безопасно е съвместното му прилагане с продукти понижаващи холестерола (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 АСЕ инхибитори. Тъй като няма данни за употреба с *eprosartan*., не може да бъде изключен подобен ефект и затова се препоръчва внимателно наблюдение на нивото на серумния литий по време на едновременната им употреба.

In vitro *eprosartan* не инхибира човешките цитохром Р₄₅₀ ензими CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност

Понастоящем има малък опит 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 причинят заболяване и смърт на плода и новороденото.

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.

Кърмене

Eprosartan не трябва да се използва при кърмачки (виж. т.4.3.).

4.7. ДЕЙСТВИЕ 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 антихипертензивното 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 били леки и преходни и са довели до прекратяване на лечението с *eprosartan* само при 4.1% от пациентите (6.5% за плацебо).

Главоболие, виене на свят и астения са докладвани рядко.

Хипотония, включваща позиционна хипотония са докладвани много рядко.

Кожни реакции (обрив, сърбеж, уртикария) са докладвани рядко

Оток на лицето и/или ангиоедема са докладвани много рядко.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Данните за предозирание при хора са ограничени. *Eprosartan* се понася добре след перорално приложение (максималната доза, която може да бъде приета на ден от човек е 1200 mg). Най-честата проява на предозирание би могла да бъде хипотония. В случаи на поява на симптоматична хипотония, трябва да се назначи поддържащо лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивен продукт: АТС код С09СА02.

Ангиотензин II рецепторните антагонисти могат да се разделят на три групи: не-бифенил тетразоли, бифенил тетразоли и не-хетероциклени.

Eprosartan е мощен, не-пептиден, орално активен не-бифенилов и не-тетразолов ангиотензин II рецепторен антагонист, който селективно се свързва с AT₁ рецепторите. 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 AT₁ рецептора в много тъкани (напр. гладката мускулатура на съдовете, надбъбречните жлези, бъбреците, сърцето) и осъществява важни биологични ефекти, като вазоконстрикция, задръжка на натрий и освобождаване на алдостерон.

Напоследък е установено, че ангиотензин II участва в генезата на сърдечната и съдовата хипертрофия, като въздейства на растежа на сърдечните и гладкомускулни клетки.

Eprosartan противодейства на ефекта на ангиотензин II върху кръвното налягане, бъбречния кръвоток и секрецията на алдостерон при здрави доброволци. При хипертонии се постига сравним контрол на кръвното налягане, когато *eprosartan* се прилага един или два пъти дневно. Кръвното налягане се поддържа в постоянни граници, с плавно понижение за период повече от 24 часа без развитие на позиционна хипотония от първата доза. Прекъсване 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 пациенти с хипертония, *eprosartan* не влияе на нивото на триглицеридите, общия холестерол или ЛДЛ (липопротеини с ниска плътност), като в допълнение на това *eprosartan* няма ефект върху нивото на кръвната захар на гладно.

Eprosartan не компрометира авторегулаторните бъбречни механизми. При здрави пълнолетни мъже, *eprosartan* показва повишаване на средния ефективен, бъбречен плазмен ток. *Eprosartan* поддържа бъбречната функция при пациенти с есенциална хипертония и при пациенти с бъбречна недостатъчност. *Eprosartan* не намалява скоростта на бъбречната гломерулна филтрация при здрави мъже, при пациенти с хипертония или при 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 (медирани от ACE), напр. кашлица. В едно 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%). Честотата на кашлица от всякакъв вид е била също значително по-ниска ($p < 0.05$) при пациенти лекувани с *eprosartan* (21.2%), отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитори (29.9%).

В едно допълнително изследване, проучващо честотата на поява на кашлица при пациенти, които преди началото на изследването са имали кашлица при прием на АСЕ инхибитори, сухата, персистираща кашлица е била 2.6% при *eprosartan*, 2.7% при плацебо и 25% при АСЕ инхибитори.

Разликата в появата на суха, персистираща кашлица между групата на *eprosartan* и групата на АСЕ инхибиторите е била статистически значима ($p < 0.01$), докато разликата между *eprosartan* и групата на плацебо - не.

Появата на кашлица от всякакъв вид е била също значително по-ниска ($p < 0.01$) при *eprosartan*, отколкото при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и не се е различавала значително от тази при групата на плацебо.

В допълнение, в цялостен анализ, обобщаващ 6 двойно-слепи клинични проучвания, включващи 1554 пациенти, честотата от кашлица, съобщавана спонтанно от пациенти, лекувани с *eprosartan*, е била в същия порядък (3.5%), както тази, наблюдавана при пациенти, лекувани с плацебо (2.6%).

В три клинични изследвания ($n = 791$) е доказано, че ефекта на понижаване на артериалното налягане с *eprosartan* е поне толкова добър, колкото и този на АСЕ инхибитора еналаприл, с тенденция за по-голяма ефективност при *eprosartan*.

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 дозово-пропорционални при дози от 100 до 200 mg, но по-малко пропорционални при дози от 400 и 800 mg. Крайното време на 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 при концентрация, постигната при терапевтичните дози. Степента на свързване с плазмените протеини не се влияе от пола, възрастта, от наличието на чернодробна дисфункция или лека до средна степен на бъбречно нарушение, но показва понижение при малък брой пациенти с тежки бъбречни нарушения.

След перорално и венозно приложение на [^{14}C] *eprosartan* при хора, *eprosartan* е единственият лекарствено-свързан компонент, открит в плазмата и фекалите. В урината, около 20% от екскретирания радиоактивност, е била под формата на директен глюкуронид на *eprosartan*, а останалите 80% - на непроменен *eprosartan*.



Обемът на разпределение на *eprosartan* е около 13 литра. Общият плазмен клирънс е около 130 mL/min. Жлъчна и ренална екскреция участват в елиминирането на *eprosartan*. След венозно приложение на [¹⁴C] *eprosartan* около 61% от радиоактивността е установена във фекалиите и около 37% в урината. След перорално приложение на [¹⁴C] *eprosartan* около 90% от радиоактивността се открива във фекалиите 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.

Стойностите на концентрационната крива на *eprosartan* AUC (но не и стойностите на C_{max}) се повишават средно с около 40% при пациенти с чернодробни нарушения, но не се налага промяна в дозата.

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

Няма разлика във фармакокинетиката на *eprosartan* при мъже и жени.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Обща токсичност

При перорален прием на *eprosartan* от мишки при дневна доза до 1000 mg/kg за 6 месеца и за една година при кучета, не е установена лекарствено зависима токсичност.

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. СПИСКЪ НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ТЕХНИТЕ КОЛИЧЕСТВА

Сърцевина на таблетките

Съставка	Количество mg/таблетка
<i>Granule</i>	
Lactose monohydrate	43.3
Microcrystalline cellulose	43.3
Pregelatinised starch	43.3
Purified water	50.9
<i>Extragranular Excipients</i>	
Crospovidone	38.5
Magnesium stearate	7.2

Състав на филмовото покритие

Съставка	% w/w
Titanium dioxide (E171)	31.250
Hydroxypropyl methylcellulose 3CP	29.875
Hydroxypropyl methylcellulose 6CP	29.875
Polyethylene glycol 400	8.000
Polysorbate 80	1.000

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Няма.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 (три) години, при условие, че се съхранява в оригиналната опаковка!

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25°C.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Непрозрачни PVC/PVDC/Al или PVC/Aclar/AL блистери.

Teveten™ 600 mg , опаковки по 14, 28, 98 филмирани таблетки

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Няма.



ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.

C.J. Van Houtenlaan 36, 1381 Weesp

ХОЛАНДИЯ

РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

N 20011115

ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

31.05.1999

ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юни 2005 год.

