

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teveten 600 mg, filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eprosartanmesylat tilsvarende 600 mg eprosartan.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 43,3 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Teveten 600 mg er en kapselformet, hvit, filmdrasjert tablett merket med "5046" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose er 600 mg eprosartan en gang daglig.

Maksimal blodtrykksreduksjon oppnås som regel etter 2-3 ukers behandling.

Eprosartan kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Spesielt er tillegg av tiaziddiuretika som hydroklortiazid eller en kalsiumkanalblokker som nifedipin depot vist å gi en additiv effekt til eprosartan.

Eprosartan kan inntas uavhengig av måltid.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min), bør døgndosen ikke overskride 600 mg.

Pediatrisk populasjon

Teveten anbefales ikke til behandling av barn og ungdom på grunn av manglende data på sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Bilateral renovaskulær sykdom av hemodynamisk betydning eller alvorlig stenose hos pasienter med en fungerende nyre.
- Samtidig bruk av Teveten og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales forsiktighet ved bruk hos pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon på grunn av begrenset erfaring hos denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nyresvikt (kreatininclearance $\geq 30 \text{ ml/min}$). Det anbefales forsiktighet ved bruk hos pasienter med kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$ og hos dialysepasienter.

Pasienter som er avhengige av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Noen pasienter hvis nyrefunksjon er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse IV), bilateral nyrearteriestenose, eller unilateral nyrearteriestenose hos pasienter med kun en fungerende nyre) har under behandling med ACE-hemmere risiko for å utvikle oliguri og/eller progressiv azotemi, og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Disse hendelsene er mer sannsynlig hos pasienter som behandles samtidig med et diuretikum. Det er utilstrekkelig terapeutisk erfaring med Angiotensin II-reseptorantagonister som eprosartan til å avgjøre om det er en tilsvarende risiko for redusert nyrefunksjon hos disse pasientene. Når eprosartan skal brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen kontrolleres før oppstart av behandling med eprosartan og regelmessig underveis i behandlingen. Dersom det observeres forverring av nyrefunksjonen under behandling, bør behandling med eprosartan revurderes.

Følgende forsiktighetsregler er tatt med på bakgrunn av erfaring med andre virkestoffer i denne gruppen samt ACE-hemmere:

Hyperkalemi

Ved behandling med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi oppstå, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt. Regelmessig kontroll av serumkaliumnivå anbefales hos risikopasienter.

Erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet tilsier at samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin, legemidler inneholdende

trimetoprim) kan føre til økning i serumkalium, og bør derfor med forsiktighet gis samtidig med Teveten.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinert bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og under hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med eprosartan.

Hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med stort væske- og/eller salttap (f.eks. ved høydose diuretikabehandling). Slike forhold bør korrigeres før behandlingsstart.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør eprosartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Koronar hjertesykdom

Det er begrenset erfaring fra behandling av pasienter med koronar hjertesykdom.

Aorta- og mitralklaffstenose/Hypertrofisk kardiomyopati

Som for alle vasodilatorer, bør eprosartan brukes med forsiktighet til pasienter med aorta- og mitralklaffstenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nyretransplanterte

Det er ingen erfaring med behandling med eprosartan av nylig nyretransplanterte pasienter.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Som observert med ACE-hemmere, er eprosartan og andre angiotensin II-reseptorantagonister tilsynelatende mindre effektive med hensyn til blodtrykkssenkning hos personer med afrikansk opprinnelse, muligens på grunn av høyere allmenn forekomst av lav-reninstatus hos den hypertensive populasjonen.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Signifikant forhøyet kaliumkonsentrasjon i serum ble observert i placebokontrollerte kliniske studier. Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivåene (f.eks. heparin, legemidler inneholdende trimetoprim) føre til økninger i serumkalium.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Den antihypertensive effekten kan forsterkes ved samtidig behandling med andre antihypertensiva.

Toksisitet og reversibel økning i serumkonsentrasjon av litium er rapportert ved samtidig bruk av litiumpreparater og ACE-hemmere. Muligheten for en lignende effekt ved bruk av eprosartan kan ikke utelukkes, og nøye overvåking av serumlitiumnivåer anbefales ved samtidig bruk.

Eprosartan er vist å ikke hemme de humane cytokrom P450 enzymene CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E og 3A *in vitro*.

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter med en allerede redusert nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må innta nok væske og overvåking av nyrefunksjonen anbefales ved start av samtidig bruk og deretter periodisk.

Samtidig bruk av losartan med NSAIDet indometacin førte til en redusert effekt av angiotensin II-reseptorantagonisten. En klasseeffekt kan ikke utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket beindannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker.

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Teveten ved amming, er Teveten ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende eprosartans påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men på bakgrunn av dets farmakodynamiske egenskaper er det lite sannsynlig at eprosartan vil påvirke denne evnen. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det dog tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan forekomme ved behandling av hypertensjon.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter som behandles med eprosartan er hodepine og uspesifikt gastrointestinalt ubehag, som forekommer hos henholdsvis ca. 11% og 8% av pasientene.

RAPPORTERTE BIVIRKNINGER HOS PASIENTER BEHANDLET MED EPROSARTAN I KLINISKE STUDIER (n = 2316):

MedDRA organklasser	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100, <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000, <1/100
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	Svimmelhet*	
Karsykdommer			Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt	
Hud- og underhuds- sykdommer		Allergiske hudreaksjoner (f.eks. utslett, kløe)	Angioødem*
Gastrointestinale sykdommer		Uspesifikt gastrointestinalt ubehag (f.eks. kvalme, diaré, oppkast)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Asteni	

* Forekom ikke med høyere frekvens enn i placebogruppen.

I tillegg til bivirkningene rapportert fra kliniske studier ble følgende bivirkninger spontanrapportert fra tiden etter markedsføring. Frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data (ikke kjent).

Sykdommer i nyre- og urinveier

Nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt hos risikopasienter (f.eks. nyrearteriestenose).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Artralgi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av intestinalt angioødem er rapportert etter bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Data om overdosering hos mennesker er begrensede. Det er mottatt enkeltrapporter etter markedsføring hvor doser opp til 12000 mg hadde blitt inntatt. De fleste pasientene rapporterte ingen symptomer. I ett tilfelle opplevde pasienten sirkulatorisk kollaps etter inntak av 12000 mg eprosartan. Den mest sannsynlige manifestasjonen på overdosering er hypotensjon. Dersom symptomatisk hypotensjon skulle oppstå, bør støttende behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Eprosartan, ATC-kode: C09C A02

Eprosartan er en syntetisk, peroralt aktiv, ikke-bifenyl, ikke-tetrazol angiotensin II-reseptorantagonist.

Angiotensin II er en potent vasokonstriktor, og det primært aktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som spiller en sentral rolle i patofysiologien ved hypertensjon.

Eprosartan motvirker effekten av angiotensin II på blodtrykk, renal gjennomblødning og aldosteronsekresjon hos friske frivillige forsøkspersoner. Blodtrykket ligger på samme nivå i 24 timer uten postural hypotensjon eller refleksstakykardi etter første dose. Avbrutt behandling med eprosartan fører ikke til hurtig "rebound" økning av blodtrykket.

Eprosartan ble undersøkt hos pasienter med mild til moderat hypertensjon (sittende diastolisk blodtrykk ≥ 95 mm Hg og < 115 mm Hg) og alvorlig hypertensjon (sittende diastolisk blodtrykk ≥ 115 mm Hg og ≤ 125 mm Hg).

Doser opp til 1200 mg per døgn i 8 uker er i kliniske studier vist å være effektive uten noen åpenbar sammenheng mellom dose og forekomst av rapporterte bivirkninger.

Hos pasienter med hypertensjon ga blodtrykksreduksjon ingen endring av hjerterefrekvens.

I MOSES studien (morbiditet og mortalitet etter slag, eprosartan sammenlignet med nitrendipin for sekundær profylakse) ble 1405 hypertensive pasienter med tidligere cerebrovaskulære hendelser behandlet med enten eprosartan eller nitrendipin. Studien hadde en prospektiv, randomisert og åpen studiedesign med blindet observatør. I eprosartangruppen fikk 78% av pasientene 600 mg én gang daglig; 12% opp til 800 mg daglig. I nitrendipingruppen fikk 47% av pasientene 10 mg, 42% 20 mg daglig og 11% opp til 40 mg. Det primære kombinerte endepunktet inkluderte total mortalitet, cerebrovaskulære hendelser (TIA, PRIND, slag) og kardiovaskulære hendelser (ustabil angina, hjerteinfarkt, hjertesvikt, lungeemboli og fatal hjertearytmi) inklusive gjentatte hendelser. Blodtrykksmålene ble godt oppnådd for begge behandlingsgruppene og opprettholdt gjennom hele studien. Det primære endepunktet viste et signifikant bedre resultat i eprosartangruppen (en risikoreduksjon på 21%). Første-hendelse-analysen viste en 12% risikoreduksjon for cerebrovaskulære og 30% for kardiovaskulære endepunkter. Disse resultatene fremkom hovedsakelig på grunn av en reduksjon i insidensen av TIA/PRIND, ustabil angina og hjertesvikt. Den totale mortaliteten viste en numerisk fordel for nitrendipin. I eprosartangruppen døde 57 av 681 pasienter sammenlignet med 52 av 671 pasienter i nitrendipingruppen (risikoratio 1,07, 95% CI 0,73-1,56, $p = 0,725$). Fatalt og ikke-

fatale hjerteinfarkt forekom hos 18 mot 20 pasienter og slag hos 36 mot 42 pasienter, dvs. numerisk til fordel for eprosartan. Eprosartans effekt på det primære endepunktet viste seg å være mer uttalt hos pasienter som ikke sto på betablokkere.

Eprosartan påvirker ikke mekanismer for renal autoregulering. Hos friske voksne menn er eprosartan vist å øke gjennomsnittlig effektiv renal plasmagjennomstrømning. Eprosartan har ingen skadelige virkninger på nyrefunksjon hos pasienter med essensiell hypertensjon og pasienter med nyresvikt. Eprosartan reduserer ikke glomerulær filtrasjonshastighet hos friske menn, hos pasienter med hypertensjon eller hos pasienter med varierende grad av nyresvikt. Eprosartan har en natriuretisk virkning hos friske forsøkspersoner på saltfattig kost. Eprosartan kan trygt administreres til pasienter med essensiell hypertensjon og til pasienter med varierende grad av nyresvikt uten å forårsake natriumretensjon eller forverring av nyrefunksjon.

Eprosartan påvirker i liten grad utskillelse av urinsyre i urinen.

Eprosartan forsterker ikke effekter relatert til bradykinin (ACE-mediert), f.eks. hoste. I en studie spesielt designet for å sammenligne forekomsten av hoste hos pasienter behandlet med eprosartan og en ACE-hemmer, var forekomsten av vedvarende tørrhoste hos pasienter behandlet med eprosartan (1,5%) signifikant lavere ($p < 0,05$) enn det som ble observert hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (5,4%). I en annen studie som undersøkte forekomsten av hoste hos pasienter som tidligere hadde hostet mens de tok en ACE-hemmer, var forekomsten av vedvarende tørrhoste 2,6% med eprosartan, 2,7% med placebo og 25,0% med en ACE-hemmer ($p < 0,01$, eprosartan versus ACE-hemmer).

I tre kliniske studier ($n=791$) er den blodtrykkssenkende virkningen av eprosartan vist å være minst like kraftig som for ACE-hemmeren enalapril. En av studiene var med pasienter med alvorlig hypertensjon og viste et statistisk signifikant større fall i sittende og stående systolisk blodtrykk for eprosartan enn for enalapril.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte, kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i anamnesen, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant, gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister grunnet lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene med å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Den absolutte biotilgjengeligheten etter en enkel oral dose på 300 mg eprosartan er ca. 13% pga. begrenset oral absorpsjon. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1 til 2 timer etter en oral dose, inntatt fastende. Plasmakonsentrasjonen øker proporsjonalt med dosen fra 100 mg til 200 mg, men proporsjonaliteten avtar for 400 mg og 800 mg. Halveringstiden for eprosartan i eliminasjonsfasen etter oral administrering er vanligvis 5-9 timer. Eprosartan akkumuleres ikke i særlig grad ved langtidsbruk. Føde forsinker absorpsjonen av eprosartan noe, med små forandringer i C_{maks} og AUC (< 25%). Dette er uten klinisk betydning.

Graden av plasmaproteinbinding er høy (ca. 98%) og konstant over hele konsentrasjonsområdet som oppnås ved terapeutiske doser. Plasmaproteinbindingsgraden påvirkes ikke av kjønn, alder, redusert leverfunksjon eller lett til moderat reduksjon av nyrefunksjonen. Hos et lite antall pasienter med alvorlig nyresvikt har plasmaproteinbindingsgraden blitt redusert.

Etter intravenøs administrering av [^{14}C] eprosartan ble ca. 61% av radioaktiviteten gjenfunnet i feces og ca. 37% i urin. Etter oral dosering av [^{14}C] eprosartan ble ca. 90% av radioaktiviteten gjenfunnet i feces og ca. 7% i urin.

Eprosartan var den eneste legemiddel-relaterte substansen påvist i plasma og feces etter oral og intravenøs dosering av [^{14}C] eprosartan til forsøkspersoner. I urin ble ca. 20% av radioaktiviteten utskilt som en acylglukuronid av eprosartan, og de resterende 80% som uforandret eprosartan.

Distribusjonsvolumet er ca. 13 liter. Total plasmaclearance er ca. 130 ml/min. Eliminering av eprosartan skjer også via galle og nyrer.

Både AUC- og C_{maks} er forhøyede hos eldre (i gjennomsnitt 2 ganger høyere), men dette krever ingen forandring av dosen.

Etter administrering av en enkel 100 mg dose av eprosartan øker AUC-verdier for eprosartan (men ikke C_{maks}) med i gjennomsnitt 40% hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon er gjennomsnittlige AUC- og C_{maks} -verdier ca. 30% høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-59 ml/min.), ca. 50% høyere hos et lite antall pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 5-29 ml/min.) og ca. 60% høyere hos pasienter i dialyse.

Det er ingen forskjell mellom menn og kvinner mht farmakokinetikken til eprosartan.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

a) Akutt toksisitet:

Det var ingen dødelighet hos rotter og mus dosert med opp til 3000 mg/kg kroppsvekt og hos hunder gitt opp til 1000 mg/kg kroppsvekt.

b) Kronisk toksisitet:

I kroniske toksisitetsstudier ga eprosartan ingen toksiske effekter hos rotter (etter oral administrering av doser opp til 1000 mg/kg kroppsvekt/døgn i inntil seks måneder). Hos hunder ga eprosartan en reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt) ved doser på 30 mg/kg kroppsvekt/døgn eller mer etter oral administrasjon i inntil seks måneder, men disse gikk tilbake til normale verdier etter et år til tross for fortsatt legemiddeladministrering.

c) Reproduksjons- og utviklingstoksisitet:

Eprosartan gitt i en dose på 10 mg/kg kroppsvekt pr. døgn til drektige kaniner under den senere delen av drektigheten, førte til mortalitet både hos mor og foster. Toksiske effekter hos moren ble observert ved ett dosenivå på 3 mg/kg kroppsvekt/døgn.

d) Gentoksisitet:

Gentoksisitet ble ikke observert i en rekke *in vitro* og *in vivo* forsøk.

e) Karsinogenitet:

Karsinogene effekter er ikke observert hos rotte og mus ved doser på opp til henholdsvis 600 og 2000 mg/kg kroppsvekt/døgn i 2 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Tablettkjernen

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Pregelatinisert stivelse
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Vann, rensset

Drasjeringen

Hypromellose (E464)
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E433)
Titandioksid (E171)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktige PVC/PCTFE/Alu eller PVC/PVDC/Alu blisterpakninger eller HDPE-glass med polypropylenlokk.

Blisterpakninger:	14 filmdrasjerte tabletter
	28 filmdrasjerte tabletter
	56 filmdrasjerte tabletter
	98 filmdrasjerte tabletter
	280 (10x28) filmdrasjerte tabletter

Glass:	100 filmdrasjerte tabletter
--------	-----------------------------

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN:

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker
Norge

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

99-7902

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

02.10.2000 / 27.08.2009

10 OPPDATERINGSDATO

14.01.2025